

**WIRKUNG VON ALLO- UND THIOPURINOL
AUF HARNSÄURESERUMSPIEGEL,
RENALE OXYPURIN- UND
HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG BEI DOSIERTER
ZUFUHR VON RIBONUKLEINSÄURE UNTER DEN
BEDINGUNGEN EINER
MODIFIZIERTEN FORMELDIÄT**

Bernhard Permanetter

1976

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. med. N. Zöllner

WIRKUNG VON ALLO- UND THIOPURINOL AUF HARNSÄURESERUM-
SPIEGEL, RENALE OXYPURIN- UND HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG
BEI DOSIERTER ZUFUHR VON RIBONUKLEINSÄURE UNTER DEN
BEDINGUNGEN EINER MODIFIZIERTEN FORMELDIÄT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernhard Permanetter
aus Schäftlarn

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. N. Zöllner
Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. W. Gröbner
Dekan: Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 26. Oktober 1976



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Beauftragte:

I. Einleitung

II. Hauptteil des Berichtes

1. Einleitung des Berichtes

2. Inhaltliche Zusammenfassung

3. Ergebnisse des Berichtes

a. Einleitung

b. Ergebnisse des Berichtes

c. Schluss

d. Zusammenfassung des Berichtes

e. Zusammenfassung des Berichtes

f. Zusammenfassung des Berichtes

g. Zusammenfassung des Berichtes

h. Zusammenfassung des Berichtes

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

III. Schlusswort des Berichtes

1. Zusammenfassung des Berichtes

2. Ergebnisse des Berichtes

3. Zusammenfassung des Berichtes

4. Zusammenfassung des Berichtes und Zusammenfassung des Berichtes

a. Zusammenfassung

b. Ergebnisse

c. Zusammenfassung des Berichtes

d. Zusammenfassung des Berichtes

e. Zusammenfassung des Berichtes

f. Zusammenfassung

IV. Zusammenfassung des Berichtes

V. Zusammenfassung

1. Zusammenfassung des Berichtes

2. Zusammenfassung des Berichtes

3. Zusammenfassung

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	1
B.	Material und Methodik	2
I.	Beobachtungskollektiv	2
II.	Zeitlicher Versuchsablauf	2
III.	Versuchsdurchführung	2
	1. Blutabnahme	2
	2. Sammeln des Urins	4
	3. Diät	5
	a) Berechnung des Kalorienbedarfs	5
	b) Diätzusammensetzung	5
	c) technische Diätdurchführung	11
	4. RNS-Verabreichung	12
	5. Körpergewichtskontrolle	14
	6. Synthesehemmer	14
IV.	Bestimmung der Primärparameter	16
	1. Bestimmung der Harnsäurekonzentration im Serum	16
	2. Kreatininbestimmung im Serum	24
	3. Bestimmung der Xanthin-, Hypoxanthin- und Harnsäurekonzentration im Urin	24
	a) Allgemeines	24
	b) Prinzip	25
	c) Durchführung und Berechnung	26
	bereits vorhandene Harnsäure	26
	gesamte Harnsäure und Oxypurine	28
	d) Eichkurven	30
V.	Hilfsmittel zur Versuchsdurchführung	34
C.	Ergebnisse	36
I.	Bestimmungen im Serum	36
	1. Verhalten der Harnsäureserumkonzentration	36

2. Verhalten des Kreatininspiegels	40
II. Bestimmungen im Urin	41
1. Urinvolumina und Harnsäurekonzentration im Urin	41
2. Harnsäureausscheidung	42
3. Oxypurinausscheidung	45
4. Summe der Oxypurin- und Harnsäureausscheidung	56
D. Diskussion	59
I. Harnsäurekonzentration im Serum	59
1. Vorbemerkung	59
2. Unter frei gewählter Kost	59
3. Unter RNS-Belastung	60
4. Unter Gabe von Synthesehemmern	63
5. Signifikanzberechnungen	65
II. Ergebnisse der Urinuntersuchung	68
1. Harnsäure- und Oxypurinkonzentration und Urinvolumina	68
2. Harnsäureausscheidung	69
3. Renale Xanthin- und Hypoxanthinausscheidung	76
III. Diskussion der Wirkungsmechanismen	79
1. Vorbemerkung	79
2. Allopurinol	81
3. Thiopurinol	84
4. Vergleich von Allo- und Thiopurinol	86
IV. Kreatininkonzentration im Serum	87
E. Zusammenfassung	88
F. Literaturverzeichnis	90

A. E I N L E I T U N G

Die Einführung von Allopurinol stellte eine bedeutende Wende in der Therapie der Gicht dar. Als eine ihrer unerwünschten Nebenwirkungen war jedoch gelegentlich eine Xanthinnephropathie zu beobachten (Band 1970 [6]), ABLIN 1972 [1]). Diese Tatsache ließ es wünschenswert erscheinen andere Derivate des Allopurinols, speziell das Thiopurinol (vgl. ELION et al. 1962 [24]), hinsichtlich des Verhaltens der Oxypurinausscheidung und bezüglich ihrer Wirkung auf Harnsäureplasmaspiegel und renale Harnsäureausscheidung zu prüfen.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse am Menschen (SERRE 1970 [62], GRAHAME et al. 1973 [31], AUSCHER et al. 1973 [3], DELBARRE 1968 [20]) wurden nicht unter konstanten Ausgangsbedingungen erzielt. So waren die Patienten zum Teil schon vorbehandelt, zum Teil wurde die exogene Purinzufuhr nicht kontrolliert. Das Ziel unseres Experimentes war es daher, die Wirkung von Thiopurinol und im Vergleich dazu von Allopurinol auf Harnsäureplasmaspiegel und renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung unter konstanter exogener Zufuhr von Ribonukleinsäure unter den Bedingungen einer modifizierten Formeldiät zu prüfen. Die Wichtigkeit konstanter Ernährungsbedingungen, vor allem einer gleichbleibenden Purinzufuhr zur Erfassung reproduzierbarer Daten bezüglich des Purinstoffwechsels läßt sich u.a. aus verschiedenen Studien von ZÖLLNER, GRIEBSCH und WASLIEN ersehen (GRIEBSCH 1970 [34], 1971 [35], 1972 [36], ZÖLLNER 1972 [73], WASLIEN 1968 [66], 1970 [67], ORTNER 1973 [55], NUGENT 1965 [54]).

B. M E T H O D I K

I. Beobachtungskollektiv

Dem Versuch stellten sich 10 gesunde, freiwillige Probanden (3 weiblich und 7 männlich) im Durchschnittsalter von 23 Jahren (18 bis 26 Jahre). Alle Versuchspersonen waren Normourikämiker (Harnsäureplasmaspiegel bei Versuchsbeginn zwischen 2,33 mg/100 ml und 4,96 mg/100 ml; vgl. Tabelle 11). Die von den Versuchsteilnehmern benötigten Angaben (Alter, Größe, Gewicht) sind aus Tabelle 1 zu ersehen.

II. Zeitlicher Versuchsablauf

Während der gesamten Versuchsdauer von 25 Tagen erhielten die Versuchspersonen neben einer modifizierten Formeldiät täglich 4 Gramm Ribonukleinsäure aus Hefe. Am 26. Tag morgens fand noch eine Blutabnahme statt. Ab dem 12. Versuchstag nach der morgendlichen Blutabnahme wurden bis einschließlich 21. Versuchstag jeweils 5 Versuchspersonen die Synthesehemmer Thiopurinol (Gruppe I) bzw. Allopurinol (Gruppe II) in einer Dosierung von 300 mg/Tag verabreicht. In der anschließenden Nachbeobachtungsperiode, die bis Versuchsende dauerte, wurden die Synthesehemmer wieder abgesetzt.

III. Versuchsdurchführung

1. Blutabnahme

Die Abnahme der Blutproben erfolgte an jedem 2. bzw. an jedem 3. Tag morgens zwischen 7.30 und 8.15 Uhr, wobei die Versuchspersonen nüchtern waren. Zu Beginn der 2. Versuchsperiode fand die Blutabnahme täglich statt. Das Blut wurde mit 1,1 mm Kanülen aus der gestauten Cubitalvene in einer Menge von etwa 10 ml pro

Lfd. Nr.	Name	Geschl.	Alter [a.]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Körperberfl. [m²]	Grundums. pro m² u. h	Grundums. pro VP u. h	Grundums. pro VP u. 24 h	Arbeitsums. pro VP u. 24 h
1	E. G.	♀	18	160	55,5	1,55	35,7	55,3	1328,0	2124,9
2	E. S.	♀	24	164	56,5	1,61	35,1	56,5	1356,3	2170,0
3	H. D.	♂	26	180	62,0	1,79	38,2	68,4	1641,1	2625,7
4	A. M.	♂	24	170	65,0	1,75	38,7	67,7	1625,4	2600,6
5	A. B.	♂	25	179	65,0	1,82	38,4	69,9	1677,3	2683,7
6	F. D.	♂	24	175	59,5	1,72	38,7	66,6	1597,5	2556,1
7	K. M.	♂	24	186	82,0	2,08	38,7	80,5	1931,9	3091,0
8	A. B.	♂	21	181	67,0	1,86	39,4	73,3	1758,8	2814,1
9	B. P.	♂	24	168	60,0	1,68	38,7	65,0	1560,4	2496,6
10	O. T.	♀	20	165	55,0	1,59	35,1	55,8	1339,4	2143,1
Mittelwerte			23	173	62,7	1,74	37,7	65,9	1581,6	2530,6
Standardabweichung			2,5		7,9					312,3

Tabelle 1: Daten zu den Versuchspersonen

Versuchsperson entnommen. Auf Grund des großen Kanülenquerschnitts konnte eine schnelle Blutentnahme erreicht und eine eventuelle mechanische Hämolyse vermieden werden. Anschließend zentrifugierten wir das Venenblut bei 4 000 Umdrehungen/min. für die Dauer von 10 Minuten und verarbeiteten den Serumüberstand weiter. Der Rest wurde in entsprechend nummerierten und beschrifteten Röhrchen für eventuelle Nachkontrollen tiefgefroren. Jeweils etwa 1 ml unverdünnten Serums wurde in getrennten Röhrchen zur späteren Kreatininbestimmung bei -18°C aufbewahrt.

2. Sammeln des Urins

Das Sammeln des Urins erfolgte täglich. Die Sammelzeit betrug 24 Stunden und dauerte von 7.00 Uhr morgens bis um 7.00 Uhr des folgenden Tages. Die Blase wurde grundsätzlich bis um 7.00 Uhr vollständig entleert und die erhaltene Urinmenge dem Vortagsquantum zugerechnet. Als Behälter dienten Plastikflaschen mit einem Fassungsvermögen von 1 Liter. Um eine starke Vermehrung von Bakterien und damit eine bakterielle Urincolyse im Urin zu verhindern, wurde in jede Flasche jeweils 5 ml Toluol gegeben. Zusätzlich hielten wir die Versuchsteilnehmer an, die gefüllten Urinflaschen im Freien - der Versuch fand vom 21. Jan.74 bis 15. Febr.74 statt - oder im Kühlschrank bei einer Temperatur von $0^{\circ} - 5^{\circ}\text{C}$ aufzubewahren.

Die täglichen 24-h-Urinmengen wurden meist jeden 2. Tag, zum Teil auch jeden Tag eingesammelt, wenn die Versuchspersonen zur Blutabnahme ins Labor kamen. Nach 10-15 minütigem Umrühren entnahmen wir eine aliquote Menge von 15 ml als Probe und froren diese bei einer Temperatur von -18°C ein.

Die Versuchspersonen wurden angehalten täglich mindestens 2 Liter Flüssigkeit zu sich zu nehmen um eventuelle

Sammelfehler prozentual gering zu halten und eine vollständige Lösung der interessierenden Substanzen zu erreichen.

Die Urinvolumina schwankten zwischen 670 ml und 3060 ml pro Versuchsperson und Tag. Das durchschnittliche Volumen betrug bei Gruppe I 1594 ml/Tag, bei Gruppe II 1923 ml/Tag und somit der Mittelwert beider Gruppen 1758 ml/Tag.

3. Diät

a) Berechnung des Kalorienbedarfes

Mit Hilfe des Nomogramms von D. und E.F. DU BOIS 1916 [22] wurde unter Berücksichtigung von Größe und Gewicht die Körperoberfläche der Versuchspersonen bestimmt. Unter Verwendung der Angaben von BOOTHBY und DU BOIS 1954 [10] über den Grundumsatz pro Quadratmeter Körperoberfläche in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht errechnete sich daraus der Grundumsatz/Person und Tag (Tabelle 1).

Diese Werte wurden nun mit dem Faktor 1,6 multipliziert um den Wert für den Arbeitsumsatz/Person und Tag zu erhalten. Dieser Faktor entsprach der leichten körperlichen Tätigkeit unserer Versuchspersonen, die bis auf eine Ausnahme (Schwesternschülerin) Studenten waren. Aus dem mittleren Grundumsatz von 1581,6 Kcal/VP/d ergab sich somit ein mittlerer Arbeitsumsatz von 2530,6 Kcal/VP/d.

b) Diätzusammensetzung

Die Diät setzt sich aus 3 verschiedenen Anteilen zusammen: den standardisierten industriellen Fertiggerichten der Fa. HIPPI, der von uns selbst hergestellten halbflüssigen Formeldiät und 4 Scheiben Vollkornbrot (Fa. BATSCHEIDER).

Bezeichnung d. Gerichtes	Furin-N mg	Eiweiß		Fett		Kohlehydrate		kcal insgesamt
		g	kcal	g	kcal	g	kcal	
Geflügelcremesuppe	10	8,9	36,50	10,0	93,00	3,3	13,53	143,02
Huhn i. Reis u. Erbsen	51	24,0	98,40	10,0	93,00	24,0	98,40	289,80
Pfirsichkompott	0	0,6	2,46	0,4	3,72	17,3	70,93	77,11
Rindfleischklößchen in Tomaten u. Eierhörnchen	18	16,1	66,01	9,8	91,14	25,0	102,50	259,65
Summe	79		203,36		280,86		285,36	769,58
% der Gesamtkalorien			26,42		36,95		37,08	

Dienstag								
Tomatencremesuppe	11	2,8	11,48	4,1	38,13	15,3	62,73	112,34
Rindfleisch n. Jägerart	40	25,2	103,32	9,6	89,28	21,3	87,33	279,93
Orangenc. m. Mandarinen	0	3,3	13,53	1,0	9,30	24,4	100,04	122,87
Hühnchen in Curryreis	36	18,6	76,26	5,6	52,08	19,8	81,18	209,52
Summe	87		204,59		188,79		331,28	724,66
% der Gesamtkalorien			28,23		26,05		45,71	

Tabelle 2a: Speiseplan und Analyse der industriellen Fertiggerichte

Bezeichnung d. Gerichtetes	Purin-N mg	Eiweiß		Fett		Kohlehydrate		kcal insgesamt
		g	kcal	g	kcal	g	kcal	
Mittwoch	Altdeutscher Hühnertopf	14,6	59,86	1,6	14,88	9,9	40,59	115,33
	Kalbfileischbällchen in Curryreis	13,0	53,30	14,0	130,20	21,9	89,79	273,29
	Obstsalat	0	0,5	0,5	4,65	21,4	87,74	94,44
	Rindfl. in feinem Gemüse	33,2	136,12	6,5	60,45	16,5	67,65	264,22
	Summe	86	251,33		210,18		265,77	747,28
% der Gesamtkalorien			33,63		28,13		38,24	
Donnerst.	Pasta asciutta	6	16,0	5,0	46,50	27,0	110,70	222,80
	Hühnchen in Curryreis	36	18,6	5,6	52,08	19,8	81,18	209,52
	Pfirsichkompott	0	0,6	0,4	3,72	17,3	70,93	77,11
	Wildbret m. Spätzle	45	32,4	9,9	92,07	18,0	73,80	298,71
	Summe	87	277,16		194,37		336,61	808,14
% der Gesamtkalorien			34,30		24,05		41,65	
Freitag	Altdeutscher Hühnertopf	27	14,6	59,86	1,6	14,88	9,9	115,33
	Rindfl. n. Jägerart	40	25,2	103,32	9,6	89,28	21,3	279,93
	Orangencr. m. Mandarinen	0	3,3	13,53	1,0	9,30	24,4	122,87
	Rindfleischklößchen in Tomaten u. Eierkörnchen	18	16,1	66,01	9,8	91,14	25,0	259,65
	Summe	85	242,72		204,60		330,46	777,78
% der Gesamtkalorien			31,21		26,31		42,49	

Tabelle 2b: Speiseplan und Analyse der industriellen Fertiggerichte

Bezeichnung d. Gerichtes	Purin-N mg	Eiweiß		Fett		Kohlehydrate		kcal insgesamt
		g	kcal	g	kcal	g	kcal	
Gulaschsuppe	12	11,8	48,38	3,0	27,90	12,0	49,20	125,48
Huhn i. Reis u. Erbsen	51	24,0	98,40	10,0	93,00	24,0	98,40	289,80
Weincreme m. Pfirsichen	0	3,0	12,30	1,0	9,30	22,2	91,02	112,62
Kalbfleischbällchen in Curryreis	18	13,0	53,30	14,0	130,20	21,9	89,79	273,29
Summe	81		212,38		260,40		328,41	801,19
% der Gesamtkalorien			26,51		32,50		41,00	

Pasta asciutta	6	16,0	65,60	5,0	46,50	27,0	110,70	222,80
Rindfl. in feinem Gemüse	41	33,2	136,12	6,5	60,45	16,5	67,65	264,22
Obstsalat	0	0,5	2,05	0,5	4,65	21,4	87,74	94,44
Rindfleisch n. Jägerart	40	25,2	103,32	9,6	89,28	21,3	87,33	279,93
Summe	87		307,09		200,88		353,42	861,19
% der Gesamtkalorien			35,65		23,32		41,03	

Tabelle 2c: Speiseplan und Analyse der industriellen Fertiggerichte

Die Analyse laut Angaben des Herstellers der industriellen Fertiggerichte ist aus den Tabellen 2a, 2b und 2c zu ersehen. Das Rezept der halbflüssigen Formeldiät und die Grobanalyse des Vollkornbrottes zeigt Tabelle 3

Industrielle Fertiggerichte

Zur Mittags- und Abendmahlzeit erhielten die Versuchspersonen jeweils Fertiggerichte, wobei sich die Mittagsmahlzeit aus Vor-, Haupt- und Nachspeise zusammensetzte, während abends nur eine Hauptspeise gegeben wurde. Bei der Aufstellung des Wochenspeiseplans (Tabelle 2a,b,c) stellte sich uns die Aufgabe einerseits Eintönigkeit zu vermeiden, andererseits eine möglichst konstante Purin-N-Zufuhr zu erreichen. Wir erzielten so eine Schwankungsbreite von 8 mg Purin-N/Tag bei einer durchschnittlichen Zufuhr von 84,6 mg/d in Form von industriellen Fertiggerichten (Tab. 4). Zu den Mittags- und Abendmahlzeiten erhielten die Versuchspersonen jeweils noch 2 Scheiben groben Vollkornbrottes. Auf diese Weise waren im Wochenmittel 1065,5 Kcal/VP/d gedeckt.

Halbflüssige Formeldiät

Als Variable zur Deckung des restlichen Kalorienbedarfs von durchschnittlich 1490,4 Kcal/VP/d diente uns eine purin-N-freie, halbflüssige Formeldiät nach Art eines Bircher Müßlis, dessen Rezept entsprechend einer Menge von 515 gr. Trockengewicht aus Tab. 3 ersichtlich ist. Um annähernd 30 % der Kalorien durch Eiweiß zu decken, verwandten wir 2 Eiweißträger; nämlich Hyperprotidine und Magermilchsprühpulver. Auf diese Weise konnten wir dem individuellen Kalorienbedarf durch Zuteilung einer entsprechenden Menge der halbflüssigen Formeldiät decken. Die halbflüssige Formeldiät wurde zum Frühstück und nachmittags gegessen.

Menge [g]	Bestandteile	Proteine Gew. %	kcal	Fett Gew. %	kcal	Kohlenhydrate Gew. %	kcal	insgesamt Kcal
100	Äpfel	0,3	123	0,3	2,79	12,1	49,61	53,63
15	Haselnüsse	13,9	85,7	6,18	86,21	12,6	7,75	102,53
50	Haferflocken	13,8	282,6	6,6	30,69	66,0	135,38	194,33
25	Livio-Öl	-	-	100,0	232,50	-	-	232,50
275	Magermilchsprühpulver	33,0	372,07	0,7	18,67	47,0	529,92	920,67
25	Hyperprodicine	92,0	94,30	-	-	-	-	94,30
25	Maltodextrin 19	-	-	-	-	94,5	96,86	96,86
515		504,43 ± 29,8% d. Ges. Cal.	370,86 ± 21,9% d. Ges. Cal.			819,53 ± 48,4% d. Ges. Cal.		1694,82

Menge	Purin-N	Proteine	Fett	Kohlenhydrate	kcal
120g ± 4 Scheiben	—	13,19% ± 8,76g	4,91% ± 144g	81,9% ± 54,4g	273,48

Tabelle 3 oben: Zusammensetzung und Grobanalyse des Müsli
unten: Grobanalyse des Vollkornbrotes

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	$\bar{x}$	s_x
Hipp	79,0	87,0	86,0	87,0	85,0	81,0	87,0	84,6	3,26
4 g RNA	457,6	457,6	457,6	457,6	457,6	457,6	457,6		
Summe	536,6	544,6	543,6	544,6	542,6	538,6	544,6	542,2	

mittlerer proz.

Anteil am gesamttem

Purin-N :

Hipp : 15,6

RNA : 84,4

Tabelle 4: Purin-N-Zufuhr pro Tag und Versuchsperson (mg)

Der durchschnittliche Kalorienbedarf und dessen Aufgliederung in die Diäteinzelbestandteile ist aus Tabelle 5 ersichtlich. Insgesamt wurden annähernd 30 % des Kalorienbedarfs durch Proteine, 20 % durch Fett und 50 % durch Kohlehydrate gedeckt (Tabelle 6).

c) Technische Diätdurchführung

Die gesamte benötigte Menge an industriellen Fertiggerichten wurde ebenso wie alle Bestandteile der halbflüssigen Formeldiät bereits vor Versuchsbeginn eingekauft. Das Vollkornbrot bezogen wir jeweils für 1 Woche im voraus, um ein zu starkes Austrocknen zu verhindern. Dieses lieferte ebenso wie Olivenöl, Haferflocken, Äpfel und Haselnüsse ein Münchner Großkaufhaus. Das Magermilchsprühpulver und die Milchtüten bezogen wir vom Milchhof Oberbayern in München. Das Eiweißkonzentrat Hyperprotidine der Fa. Gigos Paris lieferte die Fa. Alldiät, München.

Die halbflüssige Formeldiät bereiteten wir jeweils für 1 Woche im voraus in der Küche der Univ. Poliklinik München zu. Der jeweilige Tagesbedarf wurde danach in mit Name und Datum des Verzehrs versehenen Milchtüten unter Berücksichtigung eines 40%igen Wasserzusatzes eingewogen.

Die Nahrungsmittel teilten wir jeweils in entsprechender Menge bei der Blutabnahme bzw. Urinabgabe im voraus - meist 2 Tage - den Versuchspersonen aus. Der augenblicklich nicht benötigte Anteil der halbflüssigen Formeldiät wurde bei ca. 3°C im Kühlschrank gelagert.

	Gesamt- kalorien	durch Hipp- Ger. gedeckt	d.Vollkorn- brot ged.	d. Müßli ged.
Montag	2556,0	775	273,5	1507,5
Dienstag	"	725	"	1557,5
Mittwoch	"	765	"	1517,5
Donnerstag	"	805	"	1477,5
Freitag	"	795	"	1487,5
Samstag	"	825	"	1457,5
Sonntag	"	855	"	1427,5
Wochen- mittel	"	792	"	1490,4

Tabelle 5: Durchschnittlicher Kalorienbedarf pro Versuchsperson und Aufgliederung in die Diäteinzelbestandteile

4. Ribonukleinsäure-Verabreichung

Verwendet wurde hochgereinigte Ribonukleinsäure aus Hefe der Fa. Biochemika Boehringer Tutzing. Diese enthält die Nukleotide AMP (Adenosin-Mono-Phosphat), GMP (Guanosinmonophosphat), CMP (Cytidinmonophosphat) und

		Protein	Fett	Kohlehydrate
Wochen-	[kcal]	722,17	559,53	1265,34
mittel	[gr.]	176,14	60,16	308,62
proz. Anteil an				
den Ges.-Kal[%]		28,35	21,97	49,68
Standard-	[kcal]	32,64	39,99	34,28
abweich.	[gr.]	7,96	4,30	8,36
mittlerer	[kcal]	12,33	15,15	12,98
Fehler	[gr.]	3,01	1,63	3,17

Tabelle 6: Wochenmittel und prozentuale Verteilung der drei Grundnahrungsmittel mit Standardabweichung und mittlerem Fehler

UMP (Uridinmonophosphat) im Verhältnis 1:1:0,8:1. Pro Versuchstag erhielt jeder Teilnehmer 4 Gramm pulverförmiger RNA entsprechend einer Purin-N-Menge von 457,6 mg. Die RNA wurde in Oblattenkapseln in einer Menge von je 250 mg eingewogen. Pro Tag mußten somit 16 Kapseln eingenommen werden, die für jeden Tag getrennt, in mit dem Datum des Verzehrs versehenen Gläsern den Versuchsteilnehmern bei der Essensausgabe ausgehändigt wurden.

Jeweils 4 Kapseln mußten, um eine möglichst gleichmäßige Zufuhr zu erreichen, zu folgenden Zeit eingenommen werden: zwischen 8.00 und 9.00 Uhr (nach der Blutabnahme), um 12.00, 16.00 und 20.00 Uhr.

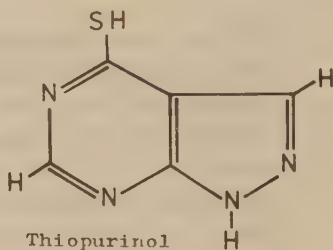
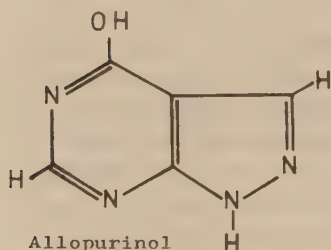
Unter Berücksichtigung des Purin-N-Gehaltes der industriellen Fertiggerichte betrug die tägliche Purin-N-Zufuhr im Mittel 542,6 mg/d (Tabelle 4) bei einer maximalen Schwankungsbreite von 1,47 %.

5. Körpergewichtskontrolle

Das Körpergewicht wurde zum Ausschluß von katabolen Stoffwechselvorgängen in 1 bis 3 täglichen Abständen kontrolliert. Es waren geringe Gewichtsschwankungen nach beiden Seiten festzustellen (bis 1,1 kg), eine bleibende Tendenz zur Gewichtsabnahme oder -zunahme war jedoch nicht zu beobachten (Tabelle 7). Der Mittelwert der Körpergewichte betrug 63,7 kg bei einer Schwankungsbreite von $\pm 0,5$ kg.

6. Harnsäuresynthesehemmer

Als Harnsäuresynthesehemmer verwandten wir die Pyrazolopyrimidine Allo- und Thiopurinol, wobei Allopurinol (4-hydroxypyrazolo-(3,-4 d)-pyrimidin) in Position 4 eine OH-Gruppe trägt, die bei Thiopurinol (4-mercaptopyrazolo-(3,-4 d)-primidin) durch eine SH-Gruppe ersetzt ist (DELBARRE 1968 [19]).



Die Synthesehemmer wurden den Versuchspersonen in Tabletten verabreicht, wobei eine Tablette 100 mg der Wirksubstanz enthielt. Die Dosierung betrug 300 mg/VP/d wobei jeweils 3 Tabletten nach der Blutabnahme beim Frühstück eingenommen wurden. Die Synthesehemmer gaben wir vom 12. bis einschließlich 21. Versuchstag. Gruppe I erhielt Thiopurinol und Gruppe II Allopurinol.

Versuchs- VP tag Name Nr.	1	3	5	8	10	12	13	14	15	17	19	20	22	24	26
E.G. 1	55,5	54,0	54,5	54,0	53,5	54,0	54,2	53,8	53,5	54,0	53,5	54,0	53,6	53,8	53,5
E.S. 2	57,5	57,5	57,7	57,8	58,1	58,2	57,9	58,1	58,0	57,6	57,4	57,3	56,0	56,3	56,0
H.D. 3	64,0	63,0	63,5	63,5	63,0	63,0	63,0	63,0	63,0	63,0	63,0	62,5	63,0	63,0	63,0
F.M. 4	64,5	65,5	65,2	65,1	65,0	65,3	65,0	65,2	65,1	65,4	65,2	65,8	65,6	65,3	65,4
F.B. 5	65,8	65,6	65,6	65,8	65,9	65,6	65,8	65,7	66,2	66,0	66,8	65,2	65,3	65,8	66,2
F.D. 6	60,5	61,8	61,8	61,8	61,8	61,6	61,6	61,4	61,5	61,3	61,2	61,1	60,2	60,8	61,3
K.M. 7	83,5	83,5	83,8	82,5	83,7	83,5	84,0	83,9	83,2	83,5	84,0	83,7	83,2	83,6	83,8
F.B. 8	67,3	67,8	67,7	68,1	67,5	67,7	67,4	67,3	67,4	67,3	67,5	67,0	67,5	67,0	66,7
B.P. 9	61,5	61,0	61,5	60,5	61,2	61,0	60,8	60,3	61,0	60,5	-	-	-	-	-
O.T. 10	57,5	58,0	57,5	58,0	57,5	57,5	57,5	57,5	58,0	58,0	58,0	57,5	57,0	57,0	57,0
Mittel- werte	63,8	63,8	63,9	63,7	63,7	63,7	63,7	63,6	63,7	63,7	64,1	63,8	63,5	63,6	63,7

Tabelle 7: Körpergewichte der Versuchspersonen während des Versuchs in kg

Unter Berücksichtigung von Alter, Körpergewicht und der in der ersten Versuchsperiode erreichten Harnsäureplasmaspiegel versuchten wir die beiden Gruppen einander möglichst ähnlich und in sich homogen zu gestalten. Zu Beginn des Versuchs erhielt jeder Teilnehmer ein Merkblatt mit kurzer Diätanleitung und Terminplan ausgehändigt (Abb. 1).

IV. Bestimmung der Primärparameter

1. Harnsäurebestimmung im Serum

Allgemeines

Die Bestimmung der Harnsäurekonzentration im Serum erfolgte nach der Methode von PRAETORIUS und PAULSEN 1953 [57] in der Modifikation von ZÖLLNER 1963 [72]. Die enzymatische Bestimmung mit Urikase LÖWENS wurde am UV-Photometer (Fa. Zeiss) bei einer Wellenlänge von 293 nm vorgenommen. Die von uns verwandte Urikase enthält 75 Units (I.E.) pro Ampulle.

Methodik und Prinzip

Durch Einwirkung von Urikase entsteht aus Harnsäure Allantoin. Gleichzeitig verschwindet die für Harnsäure typische Absorptionsbande bei 293 nm (Abb. 2). Dieser Extinktionsabfall beträgt bei Verwendung des angegebenen Glycinpuffers (2/3 molar pH 9,3) 0,0745 für eine Harnsäurekonzentration von 1 g/ml und einer Schichtdicke von 1 cm.

Durchführung

Die Serumproben wurden mit Glycinpufferlösung im Verhältnis 1:25 verdünnt. Wie aus der Zeit-Wirkungskurve (Abb. 3) zu ersehen ist, wird die Harnsäure in 2ml des 1:25 verdünnten Serums nach Zusatz von 1 ml Urikase-Gebrauchslösung in 20 - 25 Minuten vollständig zu Allant-

M E R K B L A T T

I. Diät

Sie setzt sich zusammen aus einer halbflüssigen Formeldiät, industriellen Fertiggerichten und Vollkornbrot. Es handelt sich dabei um eine purinarmer, kalorienmäßig genau auf den Bedarf eines jeden Versuchsteilnehmers abgestimmte Diät. Um die relative Schwankungsbreite der durch die Diät zugeführten Purinmenge herabzusetzen und um ein Einpendeln der Serumharnsäurekonzentration auf einem höheren Ausgangsniveau zu ermöglichen, wird täglich aus Hefe gewonnene RNS zugeführt.

Zeiten der Mahlzeiten:

- Frühstück (halbflüssige Formeldiät) :
8.00-10.00 nach der Blutabnahme
Mittagessen (industr. Fertiggerichte + 2 Scheiben
Vollkornbrot) : 12.00-14.00
Vesper (halbl. Formeldiät) : 16.00-18.00
Abendessen (industr. Fertiggericht + 2 Scheiben
Vollkornbrot) : 19.00-21.00

Die täglichen Portionen der halbflüssigen Formeldiät sind in mit Name und Datum versehenen Milchtüten verpackt. Welche industr. Fertiggerichte jeweils gegessen werden, ist aus dem Speiseplan ersichtlich. Es muß Alles aufgegessen werden. Die Speisen können mit den üblichen Gewürzen, außer mit MAGGI- Würze nachgewürzt werden. Zusätzlich darf nichts gegessen werden. Flüssigkeitszufuhr ist nur in Form von kalorienfreien Getränken wie z.B. ungezuckerten Tee oder Kaffee, Mineralwasser etc. erlaubt. Zum Süßen kann Süßstoff verwandt werden.

RNS-Einnahme:

- a) 8.00-9.00 nach der Blutabnahme
- b) 12.00
- c) 16.00
- d) 20.00

Diese Zeiten sollten möglichst genau eingehalten werden. Es werden jeweils 4 Oblatenkapseln, also täglich 16 Stück eingenommen, die jeder Versuchsteilnehmer für die einzelnen Tage getrennt in mit dem Datum des Verzehrs versehenen Gläsern erhält.

II. Blutabnahme

Termine :

Montag	21. I.	Montag	4. II.
Mittwoch	23. I.	Mittwoch	6. II.
Freitag	25. I.	Freitag	8. II.
Montag	28. I.	Samstag	9. II.
Mittwoch	30. I.	Montag	11. II.
Donnerstag	31. I.	Mittwoch	13. II.
Freitag	1. II.	Freitag	15. II.
Samstag	2. II.		

jeweils nüchtern zwischen 7.00 und 8.30 im Labor. Dabei muß das Körpergewicht kontrolliert und in die Wiegekarten eingetragen werden. Anschließend findet die Verteilung der Diät, der RNS und der Urinflaschen statt.

III. Urinsammeln

Es muß der gesamte Urin jeweils von 7.00 früh des einen Tages bis zur gleichen Zeit des nächsten Tages während der gesamten Versuchsdauer gesammelt werden (24-Stunden-Urin). Dazu erhält jeder Versuchsteilnehmer pro Tag zwei mit Datum und Namen versehene 1-Ltr.-Flaschen. Um eine genaue Auswertung zu ermöglichen, muß soviel Flüssigkeit getrunken werden, daß die täglich ausgeschiedene Urinmenge etwa 1,5 - 2,0 Liter beträgt. Der gesammelte Urin wird jeweils bei der Blutabnahme abgeliefert.

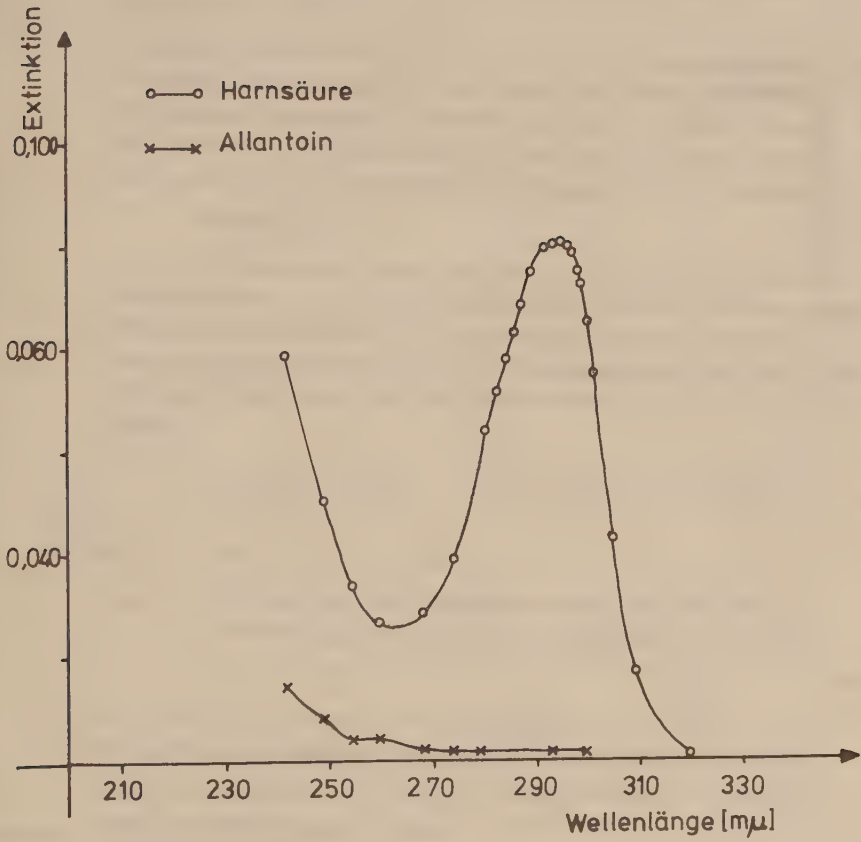


Abbildung 2: Absorptionsspektrum der Harnsäure und des Abbauproduktes Allantoin (nach Zöllner)

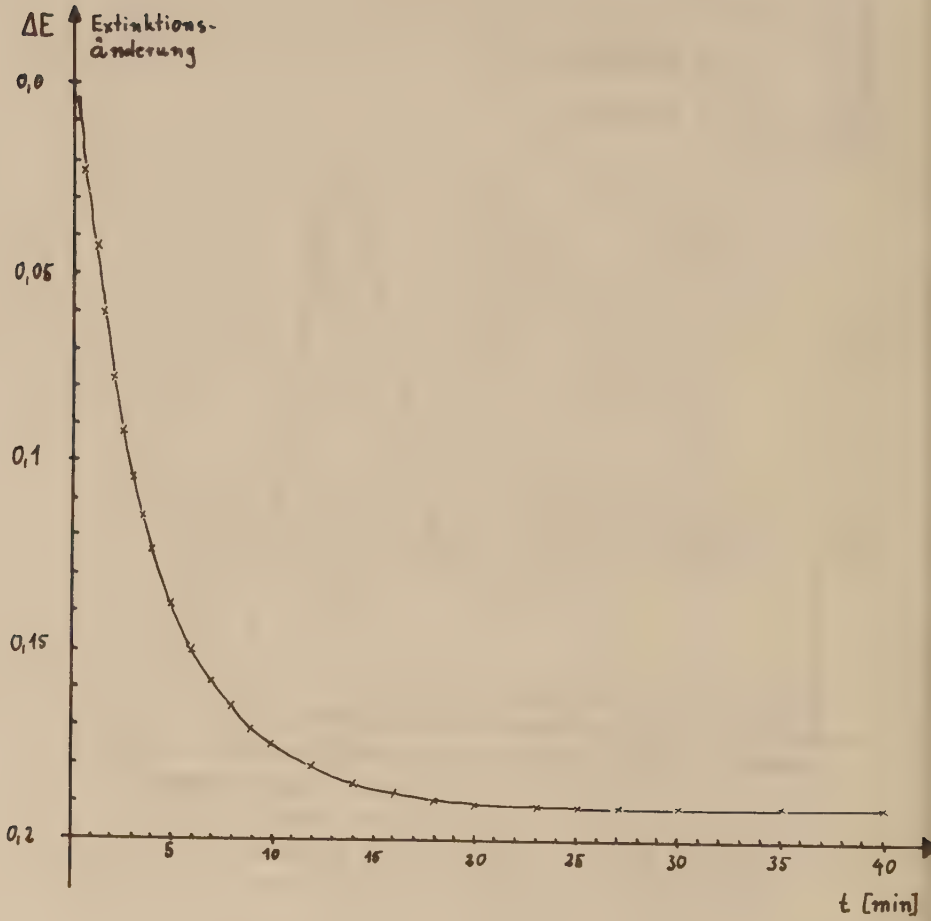


Abbildung 3: Zeitwirkungskurve des Harnsäureabbaus durch Uricase

toin abgebaut. Zur Herstellung der Urikase-Gebrauchslösung wird der Inhalt einer Ampulle (75U) in 25 ml Glycinpuffer gelöst, so daß 1 ml dieser Lösung 3 Einheiten des Enzyms enthält.

Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt. Als Standardlösung verwandten wir eine mit Hilfe einer Analysenwaage hergestellte Harnsäurelösung (5 mg%). Gemessen wurde die Extinktionsdifferenz bei 293 nm zwischen dem Ansatz ohne Urikase und demjenigen mit Urikasezusatz.

Berechnung

Da das Abbauprodukt Allantoin bei 293 nm praktisch keine Absorption zeigt (Abb. 2) läßt sich aus der eingetretenen Extinktionsdifferenz die Harnsäurekonzentration berechnen. Unter Berücksichtigung der Verdünnung ergibt sich zur endgültigen Ermittlung der Harnsäurekonzentration folgende Formel:

$$\frac{(\Delta E_F + \Delta E_{HS}) \times 100}{2} = \text{Konzentration [mg/100 ml]}$$

ΔE_F = Extinktion des Enzyms

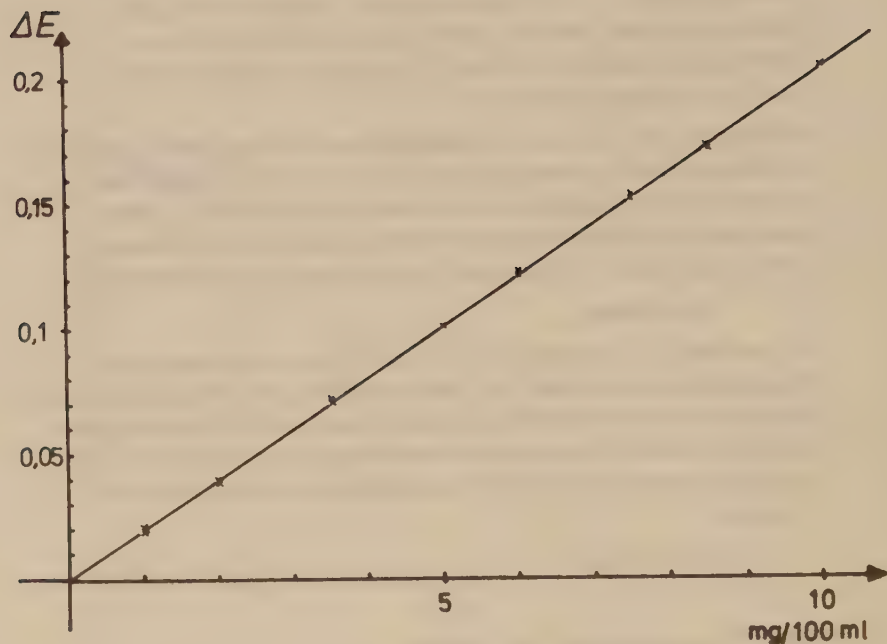
ΔE_{HS} = Extinktion der Serumverdünnung vor Urikaseeinwirkung gegen die Serumverdünnung nach Urikaseeinwirkung

Da sich nur in einem der Ansätze Urikase befindet, muß deren Eigenextinktion berücksichtigt werden.

Bezüglich weiterer Einzelheiten möchte ich auf ZÖLLNER 1963 [72] verweisen.

Eichkurve

Die von uns vor Versuchsbeginn aufgestellte Eichkurve zur Harnsäurebestimmung im Serum zeigt Abb. 4. Die dazugehörigen Einzelwerte finden sich in Tab. 8. Wir stellten hierzu



Abbildungung 4: Eichkurve zur HS-Bestimmung nach ZÖLLNER

eine Harnsäurelösung in einer Konzentration von 5 mg/100 ml her. Von dieser Stammlösung pipettierten wir eine der gewünschten Konzentration entsprechende Menge in einen 25 ml Kolben und füllten, entsprechend obiger Verdünnung, bis zur Eichmarke auf. Dabei ergab sich im Mittel eine Abweichung von 0,96 % vom erwarteten Wert.

Harnsäure- konz. [mg/100ml]	ΔE_{HS}	$\Delta E_{HS} + \Delta E_{UR}$	errechnete Hs-konz. [mg/100ml]
1	-0,0045	0,0195	0,975
	-0,005	0,019	0,95
2	0,0155	0,0395	1,975
	0,016	0,04	2,0
3,5	0,0465	0,0705	3,525
	0,046	0,07	3,5
5	0,0765	0,1005	5,025
	0,0765	0,1005	5,025
6	0,0965	0,1205	6,025
	0,096	0,12	6,0
7,5	0,127	0,151	7,55
	0,1265	0,1505	7,525
8,5	0,147	0,171	8,55
	0,146	0,17	8,5
10	0,179	0,203	10,15
	0,179	0,203	10,15

Tabelle 8: Einzelwerte für die Eichkurve zur Harnsäurebestimmung nach ZÖLLNER, pro Konzentration zwei komplette Ansätze

ΔE_{HS} = Mittelwert der bei der Doppelbestimmung abgelesenen Extinktionen

ΔE_{UR} = Eigenextinktion der Urikase

2. Kreatininbestimmung

Die Kreatininkonzentration im Serum wurde mittels Autoanalyser der Fa. Technicon Co.Ltd.London (normaler 2-Straßenanalyser) bestimmt und zwar nach der Jaffe-Reaktion. Kreatinin bildet in alkalischer Lösung mit Pikrinsäure eine rotbraune Farbe, deren Intensität bei 505 nm photometrisch bestimmt wird. Diese Methode ist eine Modifikation der automatischen Bestimmung von FOLIN und WU 1949 [26], die modifiziert wurde von STEVENS et al. 1961 [65].

3. Bestimmung der Xanthin-, Hypoxanthin und Harnsäurekonzentration im Urin

a) Allgemeines

Seitdem das Medikament Allopurinol als Xanthinoxydasehemmer Eingang in die Therapie der Hyperurikämie gefunden hat, wurden verschiedene Methoden zur Bestimmung der Oxypurine entwickelt (unter Oxypurinen verstehen wir hier nur Xanthin und Hypoxanthin, obwohl z.B. auch Harnsäure dazu gerechnet werden kann), so eine chromatographische von BERGMANN 1958 [9], eine colorimetrische von WILLIAMS 1950 [69] und eine enzymatisch-spektrophotometrische von KALCKAR 1947 [45]. Letztere basiert auf der Änderung des Absorptionsspektrums bei der Oxidation von Xanthin und Hypoxanthin zu Harnsäure und wurde von JORGENSEN und POULSEN 1955 [43] und PETERSEN et al. 1965 [56] so modifiziert, daß sie auch auf menschliches Plasma und Urin angewandt werden konnte.

Die von uns benutzte Methode zur Oxypurinbestimmung im Urin nach KLINENBERG et al. 1967 [50] ist in der technischen Durchführung einfacher und spezifischer als die vorher genannten. So wird nur bei einer Wellenlänge gemessen und das pH des Puffers bleibt während des Reaktionsablaufes unverändert. Die Konzentrationsberechnung beruht auf relativ einfachen Additionen.

b) Prinzip

Die Änderung im Absorptionsspektrum, die die Umwandlung von Hypoxanthin oder Xanthin in alkalischer Lösung in Harnsäure begleitet, führt zu einer Zunahme der Extinktion bei einer Wellenlänge von 292 nm (Abb. 5), während die

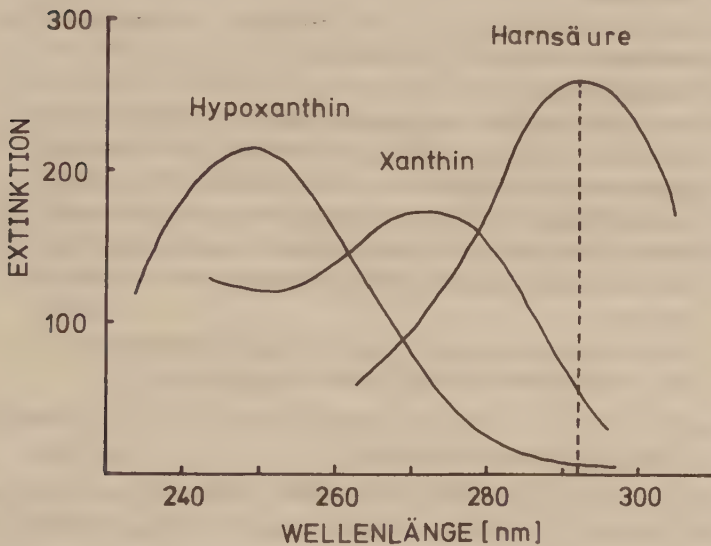


Abbildung 5: Absorptionsspektrum von Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure (nach Klinenberg)

enzymatische Oxidation von Harnsäure zu Allantoin eine Extinktionsabnahme bei dieser Wellenlänge bedeutet. Diese Prinzipien wurden bereits früher zur Bestimmung der Harnsäure (KALCKAR [45], LIDDLE et al. [52]) und der Oxypurine (KALCKAR [45], JORGENSEN [43], PETERSEN et al. [56]) benutzt. Die Kombination beider Methoden ermöglicht die Bestimmung der bereits vorhandenen Harnsäure und der gesamten Harnsäure nach Zugabe von Xanthin-Oxydase. Die Differenz

stellt dann den Gehalt an Oxypurinen dar.

c) Durchführung und Berechnung

Reagenzien

1. Xanthin, chromatographisch rein, von Boehringer/Mannheim
2. Hypoxanthin, chromatographisch rein, von Boehringer/M.
3. Harnsäure
4. Natrium-Pyrophosphat x 10 H₂O-Puffer (0,1 molar, pH 8)
5. Urikase Loewens (75 U/Ampulle)
6. Xanthin-Oxydase

aus Kuhmilch von Boehringer/Mannheim, mit einer spezifischen Aktivität von 0,4 U/mg bei 25°C und mit Hypoxanthin als Substrat. Eine Einheit (U) ist diejenige Menge, die 1 μ mol Harnsäure aus Hypoxanthin pro Minute bei 25°C und einer Konzentration von 20 μ g/ml in einem 0,05 molaren Pyrophosphatpuffer bei pH 7,5 bildet.

Die Xanthin-Oxydase wurde von uns im Verhältnis 1:5 mit obigem Puffer vor Gebrauch verdünnt.

Der Urin wurde in 24 h-Perioden gesammelt und im Verhältnis 1:50 mit Wasser verdünnt.

Hier sei noch einmal daran erinnert, daß die gesuchte Oxypurinkonzentration der gesamten Harnsäurekonzentration, also derjenigen nach Xanthin-Oxydase Einwirkung minus derjenigen der bereits vorher vorhandenen Harnsäure entspricht.

Bereits vorhandene Harnsäure

Diese wurde nach der Methode von LIDDLE et al. 1959 [52] bestimmt. Pro zu bestimmender Probe sind 4 Reagenzgläser nötig (Doppelbestimmung), in die erst 2 ml des Natrium-Pyrophosphat-Puffers und anschließend 1 ml des 1:50 verdünnten Urins pipettiert wurden. In zwei weitere Reagenzgläser werden zur Bestimmung der Enzymeigenextinktion 3 ml des Puffers

pipettiert. Anschließend gibt man in 2 der 4 Reagenz-
gläser jeweils 0,01 ml der Urikase-Lösung (25 U/ml) und
mißt nach etwa 25 Minuten die Extinktion gegen Wasser.
Nach dieser Zeit ist die Reaktion, wie wir zeigen konnten,
abgelaufen. Anschließend muß noch die Enzymeigenextinktion
gemessen werden, wozu die gleiche Enzymmenge in die mit
3 ml Puffer gefüllten Reagenzgläser gegeben wird.

Berechnung

Der Extinktionskoeffizient für eine Harnsäurekonzentra-
tion von einem $\mu\text{Mol/ml}$ beträgt 12,5. Zur Berechnung muß
die Differenz der Extinktion ohne Urikase (ΔE_I) und mit
Urikase (ΔE_{II}) bekannt sein ($\Delta E_I - \Delta E_{II}$). Aus diesem Wert
ergibt sich nach Addition der Eigenextinktion des Enzyms
(ΔE_U) die der Harnsäurekonzentration proportionale Ex-
tinktion (ΔE_{HS}). Unter Berücksichtigung der Verdünnungen
errechnet sich daraus die Konzentration nach folgender
Formel:

$$\frac{\mu\text{Mol Harnsäure}}{\text{ml Urin}} = \frac{\Delta E_{HS}}{12,5} \times 3,01 \times 50$$

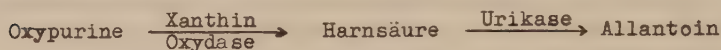
Der Faktor 3,01 entspricht der Verdünnung im Reagenz-
glas nach Urikase Zugabe, der Faktor 50 der Urinver-
dünnung. Durch Multiplikation des gefundenen Wertes mit
der 24 h Urinmenge in ml erhält man die tägliche Harn-
säureausscheidung in $\mu\text{Mol/d}$.

Um das Ergebnis in der Einheit mg/100 ml zu erhalten,
muß man den Extinktionskoeffizienten 0,745 berücksich-
tigen, der der Extinktion einer Harnsäurelösung von
1 mg/100 ml bei einer Schichtdicke von 1 cm entspricht.
Die Formel ist dann folgendermaßen modifiziert:

$$\text{mg Harnsäure/100 ml} = \frac{\Delta E_{HS}}{0,745} \times 3,01 \times 50$$

Gesamte Harnsäure (=bereits vorhandene Harnsäure plus
Harnsäure aus Oxypurinen)
und Oxypurine

Diese Bestimmung wird in 2 Schritten vollzogen:



Die Xanthin-Oxydase wandelt die Oxypurine in Harnsäure um, die dann entsprechend obiger Beschreibung nach LIDDLE et al. 1959 [52] zur gleichen Zeit bestimmt wird. Dazu sind noch 4 weitere Reagenzgläser nötig, somit insgesamt 8 pro Probe und Doppelbestimmung. Jedes Glas enthält wiederum 2 ml des Puffers und 1 ml des 1:50 verdünnten Urins. Dazu wird jeweils 0,01 ml der 1:50 verdünnten Xanthin-Oxydase-Lösung gegeben. Dies entspricht dem ersten Schritt des obigen Schemas. In zwei dieser Reagenzgläser gibt man nun zusätzlich 0,01 ml der Urikase-Lösung (75 U/ml), entsprechend dem zweiten Schritt.

Es wird nun wieder nach etwa 25 Minuten (vgl. Abb. 6) gegen Wasser bei 292 nm gemessen, wobei die Extinktion ΔE_{III} derjenigen nach Xanthin-Oxydase-Zusatz und ΔE_{IV} derjenigen nach Xanthin-Oxydase und Urikase-Zusatz entspricht. Die Bestimmung der Xanthin-Oxydase-Eigenextinktion (ΔE_{XO}) ist nicht nötig, da sich dieser Wert bei der Berechnung herauskürzt.

Es ist darauf zu achten, daß die Reagenzgläser gut geschüttelt werden.

Berechnung:

Bei der Konzentrationsberechnung der Oxypurine geht man von folgender Überlegung aus. Die Extinktion der von den Oxypurinen stammende Harnsäure ist gleich der Extinktion der gesamten Harnsäure minus derjenigen der bereits vorhandenen Harnsäure.

$$\alpha \text{ ist somit } \Delta E_I - \Delta E_{II} \text{ und } \beta \Delta E_{III} - \Delta E_{IV}$$

Daraus ergibt sich somit folgende Formel für die Berechnung der Oxypurinkonzentration:

$$\frac{\mu\text{Mol}}{\text{ml}} = \frac{\beta - \alpha}{12,5 \text{ E/Mol/ml}} \times 3,02 \times 50$$

Im Nenner steht wiederum der Extinktionskoeffizient entsprechend einer Lösung von $1\mu\text{Mol/ml}$. Die Faktoren 50 und 3,02 entsprechen einerseits der Urinverdünnung, andererseits der nochmaligen Verdünnung im Reagenzglas nach Zugabe beider Enzyme. Die Multiplikation des Ergebnisses mit dem 24-h-Urinvolumen in ml führt dann zu der Oxypurinausscheidung in $\mu\text{Mol/d}$.

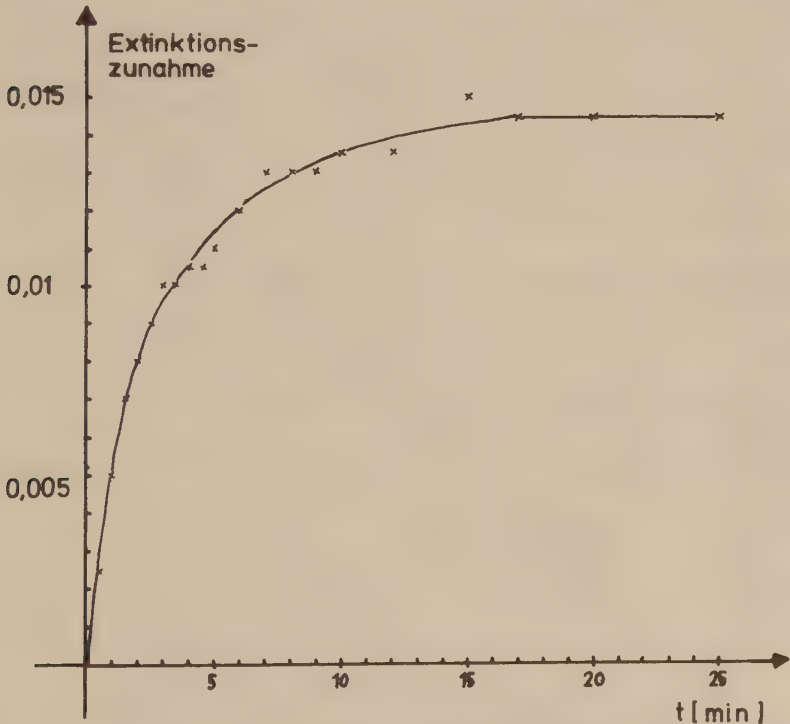
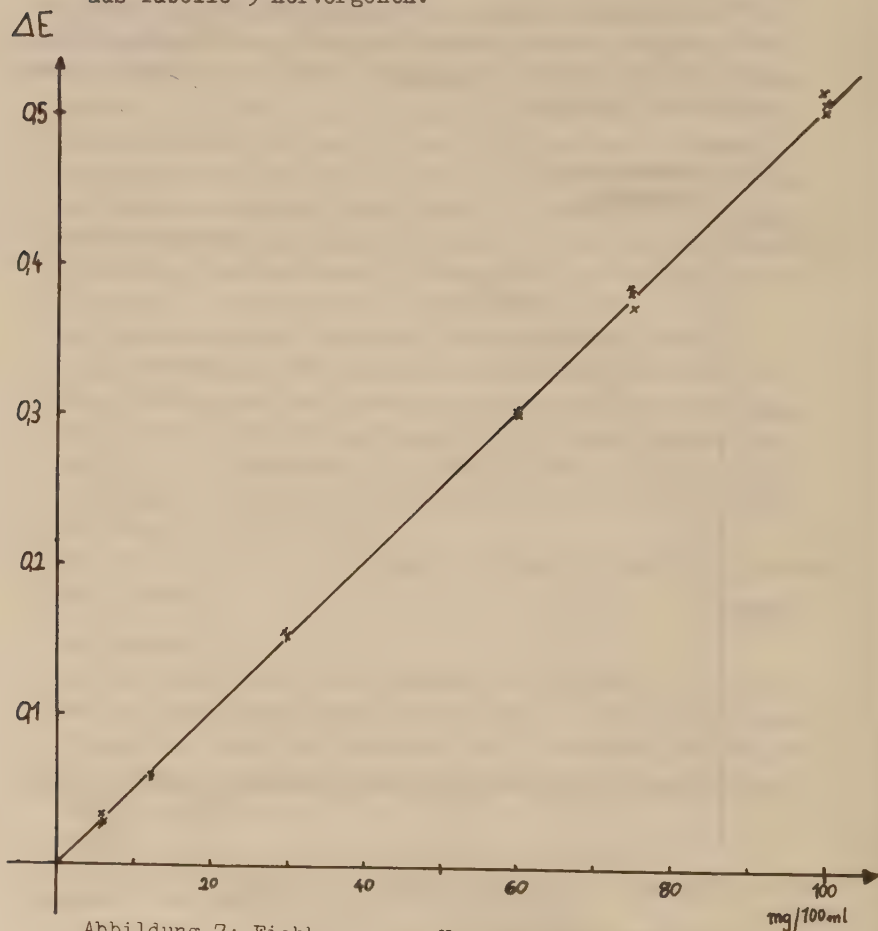


Abbildung 6: Zeit-Wirkungskurve bei Zugabe von 0,01 ml 1:5 verdünnter Xanthin-Oxydase zu 1:50 verdünntem Urin

d) Eichkurven

Harnsäure nach LIDDLE et al.

Zur Aufstellung der Harnsäure-Eichkurve stellten wir eine Harnsäure-Lösung von 30 mg/100 ml her, die wir entsprechend der gewünschten Konzentration verdünnten. Die gefundenen Werte wichen im Durchschnitt um 1,58% von den Sollwerten ab. Abbildung 7 zeigt die Eichkurve, deren Einzelwerte aus Tabelle 9 hervorgehen.



Abbildungung 7: Eichkurve zur Harnsäurebestimmung nach LIDDLE et al.

C mg/100ml	ΔE_I	$\overline{\Delta E_I}$	ΔE_{II}	$\overline{\Delta E_{II}}$	$\overline{\Delta E_I} - \overline{\Delta E_{II}}$	$\overline{\Delta E_I} - \overline{\Delta E_{II}}$ + ΔE_u	C _e mg/100 ml
6	0,055		0,036				
	0,054	0,054	0,036	0,0357	0,0183	0,0293	5,92
	0,053		0,035				
12	0,084		0,035				
	0,084	0,0837	0,035	0,0347	0,049	0,06	12,12
	0,083		0,034				
30	0,176		0,035				
	0,177	0,1767	0,036	0,0357	0,141	0,152	30,71
	0,177		0,036				
60	0,327		0,035				
	0,324	0,325	0,034	0,0347	0,2903	0,3013	60,87
	0,324		0,035				
75	0,406		0,035				
	0,404	0,404	0,035	0,0347	0,3693	0,3803	76,83
	0,402		0,034				
100	0,523		0,033				
	0,523	0,5277	0,033	0,0333	0,4944	0,5054	102,10
	0,534		0,034				

ΔE_p	$\overline{\Delta E_p}$	ΔE_{p+u}	$\overline{\Delta E_{p+u}}$	$\overline{\Delta E_{p+u}} - \overline{\Delta E_p}$ = ΔE_u
0,035		0,046		
0,035	0,035	0,046	0,046	0,011

Tabelle 9: Einzelwerte und Berechnung zur Eichkurve für die Harnsäurebestimmung nach LIDDLE et al.

ΔE_I = Extinktion ohne Enzymzusatz

ΔE_{II} = Extinktion nach Urikasezusatz

ΔE_{III} = Extinktion nach Xanthin-Oxydasezusatz

ΔE_{IV} = Extinktion nach Xanthin-Oxydase und Urikasezusatz

Oxypurine nach KLINENBERG et al.

Bei der Aufstellung der Eichkurve für die Oxypurin-Bestimmung, die wir mit Xanthin durchführten, zeigte sich, daß die gefundenen Werte im Durchschnitt um 7,75% unter der eingewogenen Konzentration lag. Da uns jedoch weniger die absoluten Beträge, als die relativen Veränderungen interessierten, war diese Genauigkeit ausreichend. Abbildung 8 zeigt die Eichkurve und Tabelle 10 die dazugehörigen Einzelwerte mit den Zwischenwerten der Berechnung

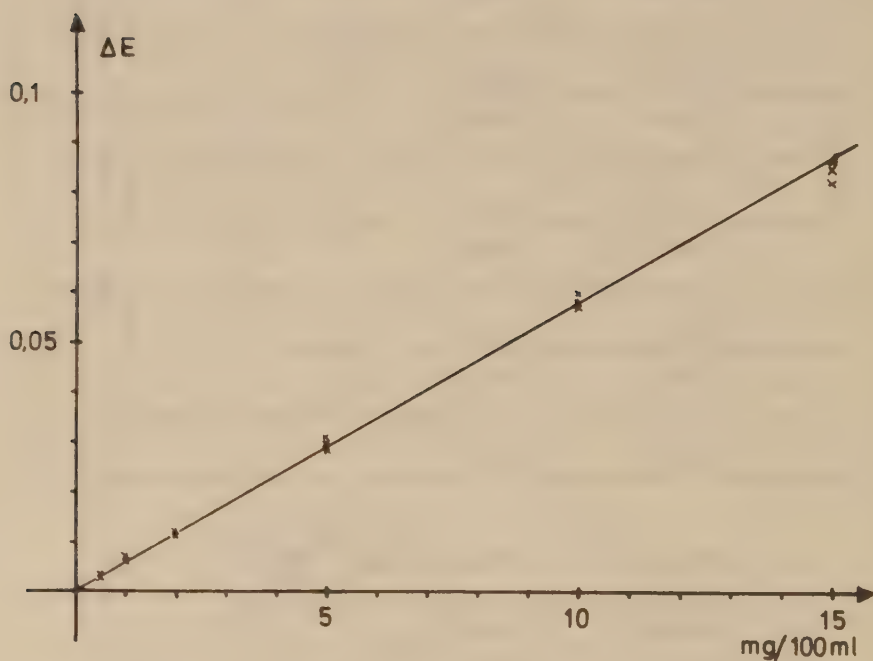


Abbildung 8: Eichkurve zur Oxypurinbestimmung nach
KLINENBERG

C_T mg/100ml	ΔE_I	$\overline{\Delta E_I}$	ΔE_{II}	$\overline{\Delta E_{II}}$	ΔE_{III}	$\overline{\Delta E_{III}}$	ΔE_{IV}	$\overline{\Delta E_{IV}}$	$\Delta E_I - \Delta E_{II}$ $= \alpha$	$\Delta E_{III} - \Delta E_{IV}$ $= \beta$	$\beta - \alpha$	$\mu\text{Mol/ml}$	C_{II} mg/100ml
0,5	0,323 0,324	0,3235	0,026 0,025	0,0255	0,273 0,273	0,273	0,027 0,028	0,0275	0,2980	0,3005	0,0025	0,0302	0,41
1,0	0,324 0,324	0,324	0,027 0,026	0,0265	0,333 0,332	0,3325	0,029 0,029	0,029	0,2975	0,3035	0,006	0,0725	0,99
2,0	0,325 0,324	0,3245	0,026 0,026	0,026	0,339 0,339	0,339	0,028 0,029	0,0295	0,2985	0,3095	0,011	0,1329	1,81
5,0	0,327 0,328	0,3275	0,038 0,036	0,037	0,357 0,357	0,357	0,037 0,037	0,037	0,2905	0,3200	0,0295	0,3564	4,85
10,0	0,324 0,323	0,3215	0,029 0,030	0,0295	0,381 0,383	0,382	0,030 0,032	0,0315	0,2940	0,3505	0,0565	0,6825	9,29
15,0	0,321 0,322	0,3215	0,031 0,032	0,0315	0,407 0,409	0,408	0,034 0,034	0,034	0,2900	0,3740	0,0840	1,01	13,81

Tabelle 10: Einzelwerte und Berechnung der Eichkurve zur Oxyurinbestimmung

ΔE_I = Extinktion ohne Enzymzusatz
 ΔE_{II} = Extinktion mit Uricasezusatz
 ΔE_{III} = Extinktion mit Xanthinoxidasezusatz
 ΔE_{IV} = Extinktion mit Xanthinoxidase und Uricasezusatz
 C_I = erwartete Konzentration
 C_{II} = errechnete Konzentration

V. Hilfsmittel zur Versuchsdurchführung

Vorbemerkung

Alle während des Versuchsablaufs festgestellten Größen wie Körpergröße, Gewicht, Harnzeitvolumen, Extinktionswerte und Konzentrationsberechnungen sowie diejenigen der Vorversuche wurden in einem Laborbuch festgehalten. Außerdem machten wir bei jeder Blutabnahme Aufzeichnungen über das körperliche Befinden unserer Versuchspersonen.

Material

a) für alle Bestimmungen

Fettstift (blau) zum Beschriften der Gläser

Oblatenkapseln zum Einnehmen der RNS

Parafilm zum Verschließen der Reagenzgläser

Stöpsel zum Verschließen der Gläser, deren Inhalt eingefroren wurde

Gefrierschrank

Auslaufpipetten (0,5ml, 1ml, 2ml, 5ml, 10ml)

Analysenwaage

Reagenzglasständer und Reagenzgläser

Quarküvetten (5 cm^3), 1cm Schichtdicke

b) für die Bestimmungen im Blut

Einmalspritzen (2 ml)

Einmalkanülen (1,1 mm)

Zellstofftupfer

zur Blutabnahme

Merfen

Zentrifugengläser ($\varnothing$ 1 cm) runder Boden, zum Blutabnahme, zum Zentrifugieren und zum Aufbewahren des Serumüberstandes im Gefrierschrank

Zentrifuge (mindestens 4.000 Umdrehungen/Min.) zum Abzentrifugieren der korpuskulären Blutbestandteile

Kunststoffröhrchen mit 2 ml Fassungsvermögen und Verschlußkappe, in denen jeweils 1 ml des Serumüberstandes zur

späteren Kreatininbestimmung eingefroren wurde
Meßkolben (10 ml) zur Serumverdünnung
Zeiss UV-Photometer

c) für die Bestimmungen im Urin

Toluol, wovon 5 ml in jede Flasche vor der Ausgabe gegeben wurden zur Vermeidung einer bakteriellen Urikolyse
2 Meßkrüge (2 l) und 2 Meßzylinder (1 l) zur Bestimmung der Urinvolumina

Zentrifugengläser mit Kunststoffstöpsel zum Einfrieren der Urinproben zur späteren Oxypurin- und Harnsäurebestimmung, außerdem jeweils 8 Zentrifugengläser pro Doppelbestimmung der Oxypurine und Harnsäure im Urin
Meßkolben (25 ml) zur Urinverdünnung

Beckmann Du UV-Photometer

Beckmann Du, automatische Pipette, Fassungsvermögen 0,01 ml zum Pipettieren der Enzyme

Automatischer Schüttler

C. E R G E B N I S S E

I. Bestimmungen im Serum

1. Verhalten der Harnsäureserumkonzentration (Abbildung 9 und Tabelle 11)

Gruppe I

Die durchschnittliche Harnsäurekonzentration der Gruppe I (Thiopurinol) betrug bei Versuchsbeginn unter normaler Kost 3,36 mg/100 ml. Unter der modifizierten Formeldiät und der Gabe von 4 g RNS/d stieg sie dann bis zum 3. Tag erst langsam, dann vorübergehend schneller an, um vom 8. Versuchstag bis zum 12. Versuchstag, dem letzten Tag der ersten Versuchsperiode, nur noch um 0,195 mg/ml zu zunehmen und damit annähernd ein Steady-State zu erreichen. Mit einer Konzentration von 6,445 mg/100 ml erzielten wir somit einen Anstieg um 91,6 % des Ausgangswertes. In der zweiten Versuchsperiode bis einschließlich 22. Versuchstag erreichte dann die Harnsäurekonzentration ihr Minimum am 17. Versuchstag mit 4,57 mg/100 ml. Dies entspricht einer Abnahme um 1,87 mg/100 ml oder 29 % des Wertes vom letzten Tag der ersten Versuchsperiode. Anschließend stellte sich trotz gleichbleibender Dosierung der Synthesehemmer ein leichter Anstieg des Harnsäurespiegels vor allem vom 17. zum 19. Versuchstag ein, so daß er am 22. Versuchstag um 0,4 mg/100 ml über dem Minimum und damit 22,8 % unter dem Wert des 12. Versuchstages lag.

In der anschließenden 3. Versuchsperiode vom 23. bis 26. Versuchstag nach Absetzen der Synthesehemmer zeigte der Serumspiegel wieder eine steigende Tendenz, die jedoch jetzt nicht so ausgeprägt war, wie zu Beginn der ersten Periode.

Der mittlere Fehler betrug im Durchschnitt $\pm 0,550$ mg/100 ml und schwankte zwischen $\pm 0,326$ mg/100 ml als Minimum und $\pm 0,786$ mg/100 ml als Maximum.

300mg ALLO- bzw. THIOPURINOL/d.

MOD.FORMELDIÄT plus 4 GRAMM RNS /die

HARNSÄURE
SPIEGEL
(mg / 100 ml)

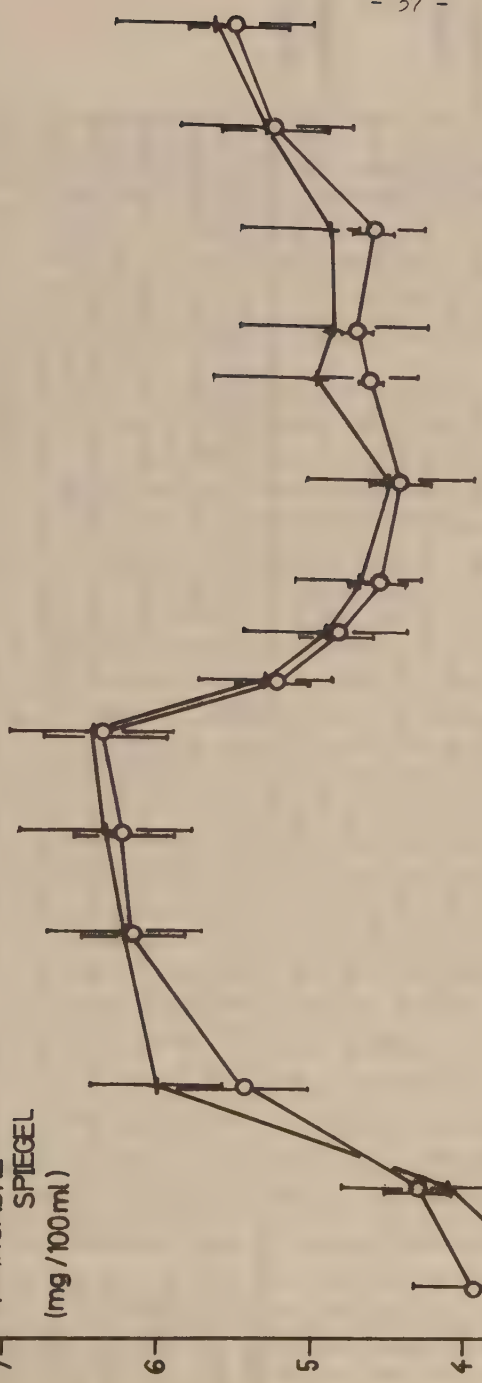


Abbildung 9: Verhalten der Mittelwerte des Harnsäureserumspiegels beider Gruppen mit mittlerem Fehler
 + = Gruppe I (Thiopurinol)
 o = Gruppe II (Allopurinol)

VERSUCHSTAGE

300mg ALLO- bzw. THIOPURINOL /die																	
VP-NR	Versuchs- person	1.	3.	5.	8.	10.	12.	13.	14.	15.	17.	19.	20.	22.	24.	26.	Versuchstag
mod. Formeldiät + 4g RNS/L																	
1	+ E. G.	2,33	2,93	4,33	4,87	4,66	4,82	3,75	3,11	4,17	3,27	3,3	3,27	3,52	4,02	3,9	
2	OE. S.	2,76	3,53	3,93	5,12	5,33	5,25	4,30	3,90	3,92	4,02	4,62	4,45	4,37	4,47	4,72	
3	+ H. D.	4,33	6,68	7,16	7,27	7,73	7,60	6,17	5,89	5,90	6,02	5,70	5,62	5,15	6,55	6,47	
4	OA. M.	4,96	4,56	6,61	6,75	6,98	7,37	5,50	5,39	5,0	4,97	4,95	4,97	4,85	5,62	6,07	
5	+ A. B.	3,58	3,66	6,33	6,0	6,76	6,97	5,37	4,90	4,75	4,87	4,82	4,92	4,95	5,0	5,65	
6	OF. D.	4,28	3,98	5,61	7,0	6,78	7,22	5,40	5,0	4,85	4,87	4,65	4,80	4,97	5,22	5,32	
7	OK. M.	3,21	4,66	5,31	5,85	5,68	5,87	5,47	4,90	4,52	4,60	4,47	4,77	4,40	4,97	5,37	
8	OA. B.	4,43	4,81	5,98	6,36	6,61	6,47	5,75	5,17	4,72	4,0	4,80	4,97	4,77	6,52	6,67	
9	+ B. P.	3,11	4,98	5,96	5,60	5,53	5,50	5,27	4,72	3,50	3,32						
10	+ O. T.	3,46	2,26	6,23	7,50	7,28	7,32	6,22	6,15	5,37	5,37	6,40	6,0	6,27	6,10	6,92	
Mittelwerte																	
Gruppe I ($\bar{x}_I$)		3,363	4,103	6,003	6,25	6,393	6,445	5,36	4,955	4,750	4,575	5,056	4,956	4,975	5,418	5,737	
Mittelwerte Gruppe II ($\bar{x}_{II}$)		3,928	4,308	5,488	6,216	6,278	6,44	5,285	4,872	4,605	4,495	4,70	4,795	4,675	5,365	5,635	
Mittelwerte gesamt ($\bar{x}$)		3,646	4,206	5,746	6,233	6,335	6,442	5,322	4,914	4,672	4,535	4,858	4,860	4,808	5,388	5,680	
Mittlerer Fehler Gruppe I ($S_{\bar{x}_I}$)		0,326	0,786	0,464	0,498	0,573	0,543	0,447	0,537	0,424	0,552	0,668	0,604	0,595	0,568	0,666	
Mittlerer Fehler Gruppe II ($S_{\bar{x}_{II}}$)		0,407	0,239	0,446	0,335	0,325	0,401	0,253	0,257	0,188	0,206	0,082	0,095	0,122	0,345	0,337	
Mittlerer Fehler gesamt ($S_{\bar{x}}$)		0,263	0,389	0,315	0,276	0,314	0,318	0,242	0,281	0,220	0,278	0,283	0,253	0,245	0,30	0,290	

+ = Gruppe I
(Thiop.)

38

O = Gruppe I
(Allop.)

+ = Gruppe I
(Thiop.)
38
-
O = Gruppe II
(Allop.)

Tabelle 11: Einzelwerte, Mittelwerte und mittlerer Fehler der Harnsäurespiegel in mg/100 ml

Gruppe II

Der Ausgangswert der Harnsäurekonzentration lag bei Gruppe II (Allopurinol) mit 3,928 mg/100 ml um 16,8 % über demjenigen der Gruppe I. Sie nahm ebenfalls bis zum 8. Versuchstag schnell zu, um bis zum 12. Versuchstag nur noch um 3,6 % auf 6,44 mg/100 ml anzusteigen. Damit war auch in dieser Gruppe ein Steady-State erreicht.

Unter der modifizierten Formeldiät und 4 g RNS/d erzielten wir in der ersten Versuchsperiode somit einen Anstieg um 64,0 % des Ausgangswertes. Die Werte des 12. Versuchstages beider Gruppen differierten nur um 0,005 mg/100ml. In der zweiten Versuchsperiode bis zum 22. Versuchstag erreichte die Harnsäurekonzentration wie in Gruppe I ihr Minimum am 17. Tag mit 4,495 mg/100 ml, entsprechend einer Abnahme von 1,945 mg/100 ml oder 30,2 % des Wertes des letzten Tages der ersten Periode. Anschließend stellte sich bis zum letzten Tag der zweiten Periode wieder ein leichter Anstieg um 0,18 mg/100 ml ein, so daß der letzte Wert um 1,765 mg/100 ml oder 27,4 % unter demjenigen des 12. Versuchstages lag.

In der anschließenden 3. Versuchsperiode nach Absetzen des Allopurinols zeigten die Harnsäurekonzentrationen wieder eine steigende Tendenz die jedoch nicht so ausgeprägt war wie zu Beginn der ersten Periode.

Der mittlere Fehler war mit $\pm 0,29$ mg/100 ml im Durchschnitt um $\pm 0,26$ mg/100 ml geringer als in Gruppe I. Die Extremwerte lagen bei $\pm 0,082$ mg/100 ml bzw. $\pm 0,446$ mg/100 ml.

Vergleich beider Gruppen

Wie aus Abbildung 9 und der dazugehörigen Tabelle 11 hervorgeht ist das Verhalten der Harnsäureserumspiegel beider Gruppen ziemlich ähnlich.

2. Verhalten des Kreatininspiegels

Ein sicherer Einfluß der Synthesehemmer auf den Serumkreatininspiegel ist weder bei Gruppe I noch bei Gruppe II nachzuweisen (Abb. 10 und Tab. 12).

Die bei beiden Gruppen auffallend geringe Konzentration am 10. Versuchstag muß wohl durch einen Fehler bei der Bestimmung erklärt werden.

Die Standardabweichung betrug im Mittel bei Gruppe I $\pm 0,138$ mg/100 ml und bei Gruppe II $\pm 0,104$ mg/100 ml.

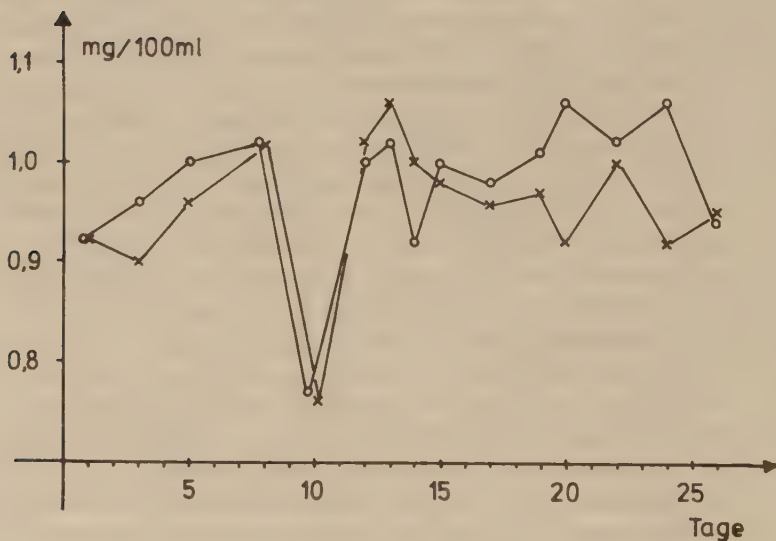


Abbildung 10: Verhalten des Kreatininspiegels im Serum

x — x Gruppe I (Thiopurinol)
o — o Gruppe II (Allopurinol)

VT \ VP	+1	o2	+3	o4	+5	o6	o7	o8	+9	+10	$\bar{x}_I$	$\bar{x}_{II}$
	E.G.	E.S.	H.D.	A.M.	A.B.	F.D.	K.M.	A.B.	B.P.	O.T.		
1.	0,7	0,9	1,0	0,8	0,9	1,0	1,0	0,9	1,0	1,0	0,92	0,92
3.	0,7	0,9	0,9	0,9	0,9	1,1	1,0	0,9	1,0	1,0	0,9	0,96
5.	0,7	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	0,9	1,1	1,0	0,96	1,0
8.	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2	0,9	1,1	1,2	1,02	1,02
10.	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	1,1	0,7	0,8	1,1	0,8	0,76	0,78
12.	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	0,9	1,1	1,1	1,02	1,0
13.	0,8	0,9	1,2	1,0	1,0	1,1	1,1	1,0	1,2	1,1	1,06	1,02
14.	0,9	0,8	1,0	0,9	1,0	1,0	1,0	0,9	1,0	1,1	1,0	0,92
15.	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	0,9	1,1	1,0	0,98	1,0
17.	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	1,1	1,0	0,9	1,1	1,0	0,96	0,98
19.	0,7	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2	1,2	1,1	-	1,1	0,97	1,1
20.	0,8	0,9	0,7	1,0	1,1	1,2	1,2	1,0	-	1,1	0,92	1,06
22.	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2	1,1	0,8	-	1,0	1,0	1,02
24.	0,7	1,0	1,0	1,0	1,0	1,2	1,1	1,0	-	1,0	0,92	1,06
26.	0,8	1,0	1,0	0,9	0,9	1,0	1,1	0,7	-	1,1	0,95	0,94

Tabelle 12: Einzelwerte und Mittelwerte der Serumkreatininspiegel in mg/100 ml

+ = Gruppe I (Thiopurinol)

0 = Gruppe II (Allopurinol)

II. Bestimmungen im Urin

1. Urinvolumina und Harnsäurekonzentration im Urin

Weder bei der Harnsäurekonzentration im Urin noch bei den Urinvolumina (Tab. 13) zeigte sich eine Beziehung zur Gabe der Synthesehemmer und der RNS. Bei einem

mittleren täglichen Urinvolumen vom 1798 ml lag der niedrigste gemessene Wert bei 670 ml und der höchste bei 3060 ml. Die Standardabweichung aller Urinvolumina beträgt dabei im Mittel ± 635 ml/d.

2. Harnsäureausscheidung

Die Harnsäureausscheidung pro 24 Stunden errechnet sich aus der Urinkonzentration und dem Urinvolumen/24 h

Gruppe I

In der ersten Versuchsperiode vom 1. bis einschließlich 11. Versuchstag zeigt sich ein rascher Anstieg der Harnsäureausscheidung um 63,8 % vom 1. zum 2. Tag. Anschließend ist nur noch eine geringe Zunahme feststellbar, so daß der Wert des letzten Tages dieser Periode mit 1331,0 mg/24 h bzw. 7917 μ Mol/d um 74,7 % über dem des 1.Tageslag (vgl. Abb. 11, sowie die Tab. 13 a, 13 b, 14 a, 14 b). Der mittlere Fehler lag an diesem Tag mit $\pm 199,9$ mg/24 h bzw. ± 1190 μ Mol/24 h relativ hoch. In der 2. Versuchsperiode bis einschließlich 21. Versuchstag stellte sich ein langsamer Abfall der Harnsäureausscheidung ein. Das Minimum wurde erst am 19. Versuchstag mit 677 mg/24 h bzw. 4039 μ Mol/24 h erreicht. Dies entspricht einer Abnahme von 654 mg/24 h bzw. 3878 μ Mol/24 h relativ zum Wert des 11. Versuchstages oder um 49 %.

Bis zum 21. Versuchstag bleiben dann die Werte der Harnsäureausscheidung fast unverändert.

In der letzten Versuchsperiode stellte sich dann nach Absetzen der Synthesehemmer ein rascher Anstieg der Harnsäureausscheidung um 507,7 mg/d zwischen 21. Versuchstag, dem letzten Tag der 2. Versuchsperiode, und Versuchsende (25. Tag) ein.

Die Standardabweichung betrug im Durchschnitt $\pm 222,3$ mg/d bzw. $\pm 1421,3$ μ Mol/d und schwankte zwischen $\pm 447,2$ mg/d bzw. 2660 μ Mol/d und $\pm 33,9$ mg/d bzw. $\pm 192,0$ μ Mol/d.

Für den mittleren Fehler ergab sich ein Durchschnittswert von $\pm 98,1$ mg/d bzw. $\pm 655,5$ μ Mol/d.

Vers. tag	VP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		+E.G.	+E.S.	+H.D.	+A.M.	+A.B.	+F.D.	+K.M.	+A.B.	+B.P.	+O.T.
	1.	670	1470	1300	1420	1100	1220	2050	1480	2050	1530
	2.	1660	1820	2220	1640	1100	2150	1950	1500	1680	950
	3.	1830	1390	1280	1500	1330	1970	1650	1850	1960	1420
	4.	1550	1410	1380	1830	1250	2200	2000	2400	1940	1530
	5.	1450	1450	1860	1600	1430	2160	2120	2050	1620	1250
	6.	2180	1470	2250	1950	1370	2120	2600	1900	1700	2020
	7.	2050	1440	1500	1880	1170	2150	2150	2470	1900	1820
	8.	1150	1400	1630	1760	1500	1760	1680	1970	1580	1320
	9.	2030	1590	1250	1600	1200	1760	2120	1850	2050	1800
	10.	1400	2010	1640	1320	1630	2200	2580	2020	1960	1640
	11.	2200	1200	1800	1390	1220	2180	2380	2320	2180	1020
S Y N T H E S E E L E M E N T E R	12.	1280	1470	1640	1950	1300	1950	2150	2670	2680	1450
	13.	1720	1400	1350	1940	1420	2200	2300	2260	1490	1410
	14.	1870	2050	1530	1310	1360	1900	2720	1900	1400	890
	15.	1570	1650	2000	1680	1590	2050	1750	1630	2700	780
	16.	1790	1800	1310	2100	1300	2070	2920	2500	2520	2200
	17.	1740	2090	1920	1910	1500	2010	2140	1640	2150	750
	18.	830	1850	2140	1710	1260	2190	2220	2240	-	1000
	19.	2110	1470	1900	1640	1450	1610	3050	2470	-	980
	20.	2050	2850	2090	1430	1440	2100	2150	3060	-	980
	21.	2000	1010	1720	1500	1260	1960	1980	1660	-	1870
	22.	1500	1160	2250	1555	1250	1830	1860	3020	-	1050
	23.	2210	1300	1620	1870	1300	1940	2150	1870	-	1400
	24.	1610	1210	1870	1820	1510	2130	2580	1920	-	1150
	25.	1950	1740	1570	1870	1290	2280	2330	2160	-	1950

Tabelle 13: Einzelwerte der Urinvolumina in ml/24 h

300mg THIOPURINOL / die
MOD.FORMELDIÄT plus 4 GRAMM RNS /die

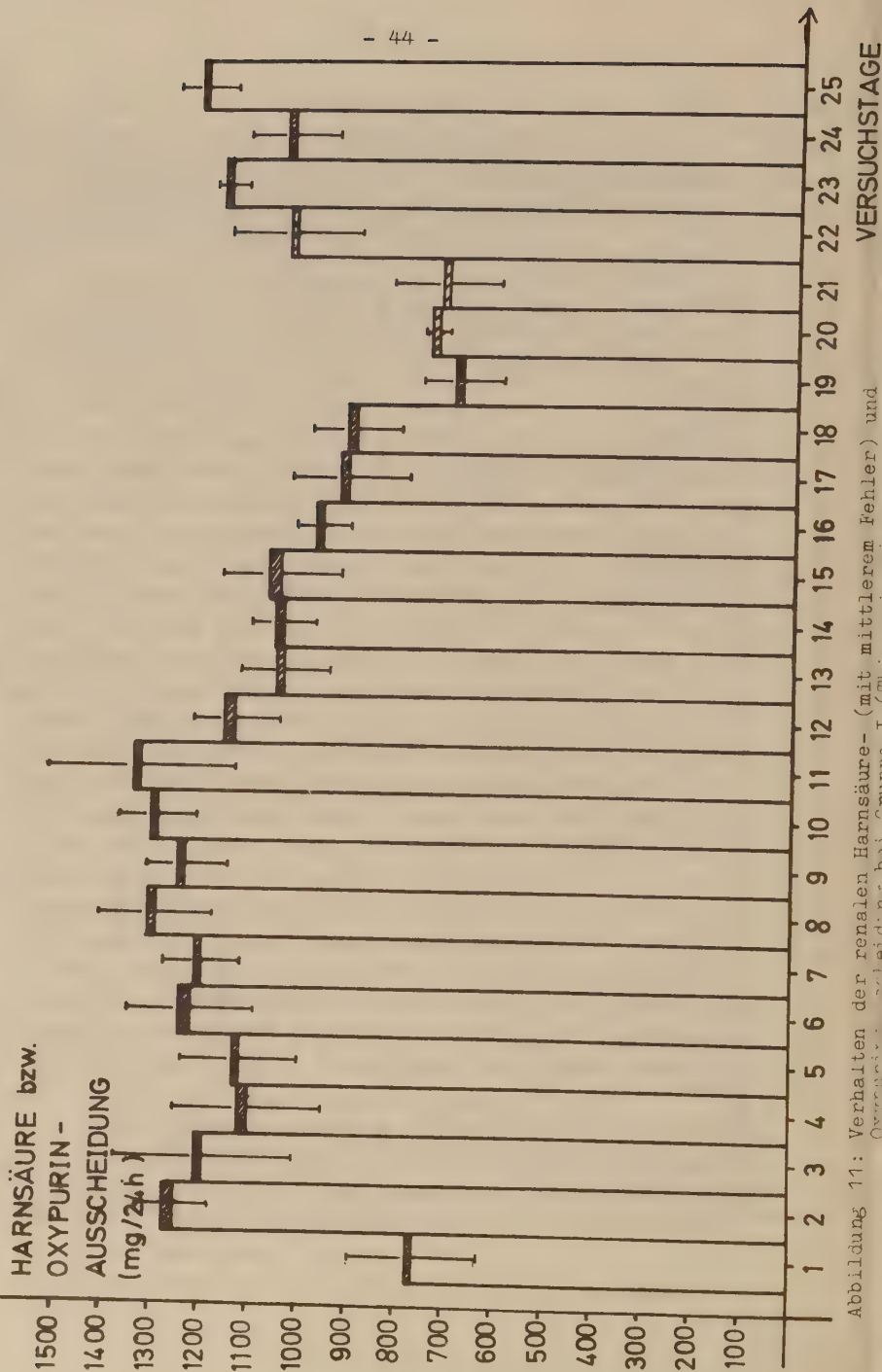


Abbildung 11: Verhalten der renalen Harnsäure- (mit mittlerem Fehler) und Oxyapurin-Ausscheidung bei Gammagamma I (mit mittlerem Fehler) und Gammagamma II (mit mittlerem Fehler) bei einer Dosis von 300 mg Thiopurinol pro Tag.

Gruppe II

Ähnlich wie bei Gruppe I war auch hier in der ersten Versuchsperiode anfangs ein schneller Anstieg der Harnsäureausscheidung feststellbar, so daß der maximale Wert am 4. Versuchstag mit 1518 mg/d bzw. 9029 μ Mol/d erreicht war (Abb. 12, Tab. 14 a, 14 b, 15 a, 15 b). Dies entsprach einer Zunahme um 663,6 mg/d bzw. 3947 μ Mol/d oder 77,7 % des Wertes vom ersten Tag. Anschließend stellte sich bis zum 11. Versuchstag ein Steady-State ein, so daß der Wert dieses Tages nur um 5,2 mg/d bzw. 30 μ Mol/d niedriger lag.

In der 2. Versuchsperiode fand sich ein rasches Absinken der Harnsäureausscheidung, wobei am 15. Versuchstag das Minimum mit 894,4 mg/d bzw. 5323 μ Mol/d erreicht wurde. Dies entsprach einer Abnahme um 617,8 mg/d bzw. 3676 μ Mol/d oder um 40 % bezüglich des Wertes vom 11. Versuchstag. Anschließend nahm die Ausscheidung wieder etwas zu und lag am 21. Versuchstag um 58,5 mg/d bzw. 350 μ Mol/d über dem Minimum.

Nach Absetzen von Allopurinol stieg die Harnsäureausscheidung rasch an, um bei Versuchsende die Ausgangswerte vom Ende der ersten Versuchsperiode wieder zu erreichen. Die Standardabweichung betrug im Durchschnitt $\pm$ 150,2 mg/d bzw. 906,4 μ Mol/d und schwankte zwischen $\pm$ 16,3 mg/d bzw. $\pm$ 97 μ Mol/d und $\pm$ 354,1 mg/d bzw. 2106 μ Mol/d (1. Versuchstag).

Der mittlere Fehler war im Durchschnitt mit $\pm$ 67,2 mg/d bzw. $\pm$ 405,4 μ Mol/d um $\pm$ 30,9 mg/d bzw. 250,1 μ Mol/d niedriger als bei Gruppe I.

3. Oxypurinausscheidung

Die Relation der beiden Oxypurine Xanthin (MG 152,1) und Hypoxanthin (MG 136,14) blieb bei der Konzentrationsbestimmung unberücksichtigt. Die Konzentrationseinheit war μ Mol/ml. Durch Multiplikation mit dem täglichen Urinvolumen in Millilitern erhielten wir die Ausscheidung pro Tag.

Vers. tag	VP-Nr. VP	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
		+ E.G.	o E.S.	+ H.D.	o A.M.	+ A.B.	o F.D.	o K.M.	o A.B.	+ B.P.	+ O.T.
	1.	523,8	884,9	1137,1	1328,2	884,4	919,3	335,4	804,2	861,4	403,3
	2.	1465,4	1290,5	1183,9	1298,7	1391,7	1181,4	1457,5	1239,3	1075,8	1124,6
	3.	1685,5	1252,0	925,7	1393,9	1356,8	1464,5	1242,3	1562,2	1379,9	628,2
	4.	793,8	1466,9	1611,3	1988,9	1123,7	1191,1	1430,3	1512,7	1207,1	765,0
	5.	1356,2	1488,0	1337,6	1671,0	899,9	1348,3	1533,2	1387,3	764,1	1232,3
	6.	988,7	1270,9	1313,6	1508,7	1134,7	1468,9	1481,2	1156,3	983,9	1679,2
	7.	977,3	1512,7	1406,0	1606,5	1331,9	1263,9	1359,4	1357,2	1178,3	1103,0
	8.	1105,8	1374,5	1494,9	1646,2	1345,4	1546,6	1208,2	1257,6	1581,5	970,6
	9.	1127,7	1313,7	1464,6	1548,2	1290,9	1400,8	1558,9	1532,3	1335,6	972,7
	10.	1224,6	1352,1	1523,9	1224,0	1211,6	1497,7	1480,2	1493,5	1423,4	1078,4
	11.	1495,5	1403,6	1941,7	1521,9	1277,9	1400,4	1658,7	1579,4	1230,9	708,8
300 mg ALLO- bzw. THIO- PURI- NOL/d.	12.	949,0	749,5	1467,7	1138,4	1045,2	1166,0	1324,7	1138,1	1207,3	1022,3
	13.	1117,1	749,5	1000,9	1148,3	1272,2	1031,1	913,0	917,7	1100,1	706,4
	14.	823,5	695,7	1171,4	1082,4	1050,9	925,0	1173,1	871,3	1187,8	974,5
	15.	834,1	693,3	1365,6	882,4	1296,0	948,3	906,8	1043,8	1030,9	713,0
	16.	1007,1	723,6	1124,8	907,8	910,0	836,3	1050,0	994,9	939,2	808,8
	17.	1172,3	802,2	740,8	1072,6	1171,2	1059,8	1044,1	937,6	959,9	518,7
	18.	933,9	702,6	812,7	1050,1	1137,8	951,2	1112,2	882,4		695,9
	19.	705,4	804,8	775,3	1013,8	799,7	933,3	1152,2	958,0		435,5
	20.	708,2	921,2	755,7	1040,0	689,4	980,0	1200,9	921,1		756,3
	21.	816,1	761,0	865,2	1081,8	780,1	997,8	1170,0	757,9		385,3
	22.	1250,0	843,6	1122,7	1024,1	1377,5	1419,6	1251,2	1305,6		749,8
	23.	1149,6	1342,0	1227,2	1322,2	1209,3	1332,5	1379,0	1473,3		1084,6
	24.	1099,3	1533,0	1261,7	1540,5	977,6	1549,0	1508,9	1547,6		806,1
	25.	1195,6	1335,7	1322,6	1601,7	1033,3	1450,9	1459,1	1557,8		1298,0

Tabelle 14 a: Einzelwerte der renalen Harnsäure-Ausscheidung
in mg/24 h
x = Gruppe I (Thiopurinol)
o = Gruppe II (Allopurinol)

Vers. tag	VP-Nr. VP	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
		+ F.G.	o E.S.	+ H.D.	o A.M.	+ A.B.	o F.D.	o K.M.	o A.B.	+ B.P.	+ O.T.
	1.	3115,8	5264,0	6764,2	7900,5	5260,9	5468,3	1995,4	4784,1	5123,9	2399,3
	2.	8717,2	7676,6	7042,8	7725,3	8277,1	7027,4	8670,1	7372,3	6399,6	6689,7
	3.	10085,7	7447,7	5506,5	7725,3	8070,9	8711,6	7395,7	9292,5	8208,1	3737,0
	4.	5792,7	8725,9	9585,0	11830,9	6684,3	7085,1	8507,9	8998,1	7180,2	4550,4
	5.	8067,4	8851,5	7957,0	9940,2	5352,8	8020,4	9120,2	8252,5	4545,6	7330,2
	6.	5881,1	7560,4	7813,9	8974,7	6749,8	8738,1	8810,7	6878,4	5852,7	9988,7
	7.	5813,4	8998,1	8363,6	9556,2	7922,6	7518,3	8086,6	8073,3	7009,4	6561,2
	8.	6578,0	8176,1	8892,6	9792,2	8003,1	9200,0	7187,0	7480,7	7407,8	5773,8
	9.	6708,4	7814,6	8712,1	9203,6	7678,7	8332,9	9273,1	9114,7	7944,6	5786,1
	10.	7284,5	8043,1	9065,4	7280,7	7208,4	8909,2	8804,9	8884,2	8467,2	6414,7
	11.	8896,0	8349,2	11550,5	9053,2	7601,4	8330,5	9867,0	9395,1	7321,9	4216,4
	12.	5645,0	4458,2	8730,4	6772,0	6217,5	6936,1	7880,0	6769,9	7181,7	6081,1
	13.	6645,0	4458,2	5953,7	6830,5	7567,8	6133,3	5431,0	5458,7	6544,3	4202,0
300 mg	14.	4898,7	4138,6	6968,1	6438,4	6251,1	5502,5	6978,3	5182,8	7065,9	5796,6
ALLO-	15.	4961,8	4124,1	8123,3	5248,9	7709,5	5641,3	5394,0	6209,2	6132,1	4241,3
bzw.	16.	5990,5	4304,4	6690,3	5400,3	5412,9	4974,6	6245,8	5917,9	5587,1	4811,4
THIO-	17.	6973,2	4771,8	4406,8	6380,6	6966,7	6304,1	6210,8	5576,9	5709,7	3086,8
PURI-	18.	5555,5	4179,4	4834,6	6246,8	6768,1	5658,1	6615,9	5248,9		4139,8
NOL/d.	19.	4196,3	4787,1	4612,0	6030,5	4756,8	5551,6	6853,6	5698,8		2590,8
	20.	4212,5	5479,6	4495,6	6186,2	4101,1	5829,3	7143,7	5478,9		4463,2
	21.	4854,8	4527,1	5146,5	6435,0	4640,7	5935,3	6959,5	4508,2		2292,1
	22.	7435,4	5018,2	6678,3	6091,6	8193,9	8444,4	7442,9	7766,2		4460,3
	23.	6638,4	7982,7	7300,2	7865,0	7193,8	7926,2	8202,9	8763,8		6451,8
	24.	6539,3	9118,9	7505,4	9163,7	5815,6	9214,4	8975,4	9205,8		4795,3
	25.	7111,8	7645,5	7867,2	9527,8	6146,4	8630,4	8676,7	7266,3		7721,0

Tabelle 14 b: Einzelwerte der renalen Harnsäure-Ausscheidung
in $\mu\text{Mol}/24 \text{ h}$
x = Gruppe I (Thiopurinol)
o = Gruppe II (Allopurinol)

300mg ALLOPURINOL/die
MOD.FORMELDIÄT plus 4 GRAMM RNS /die

HARNSÄURE bzw.
OXYPURINAUSSCHIEDUNG

(mg/24h)

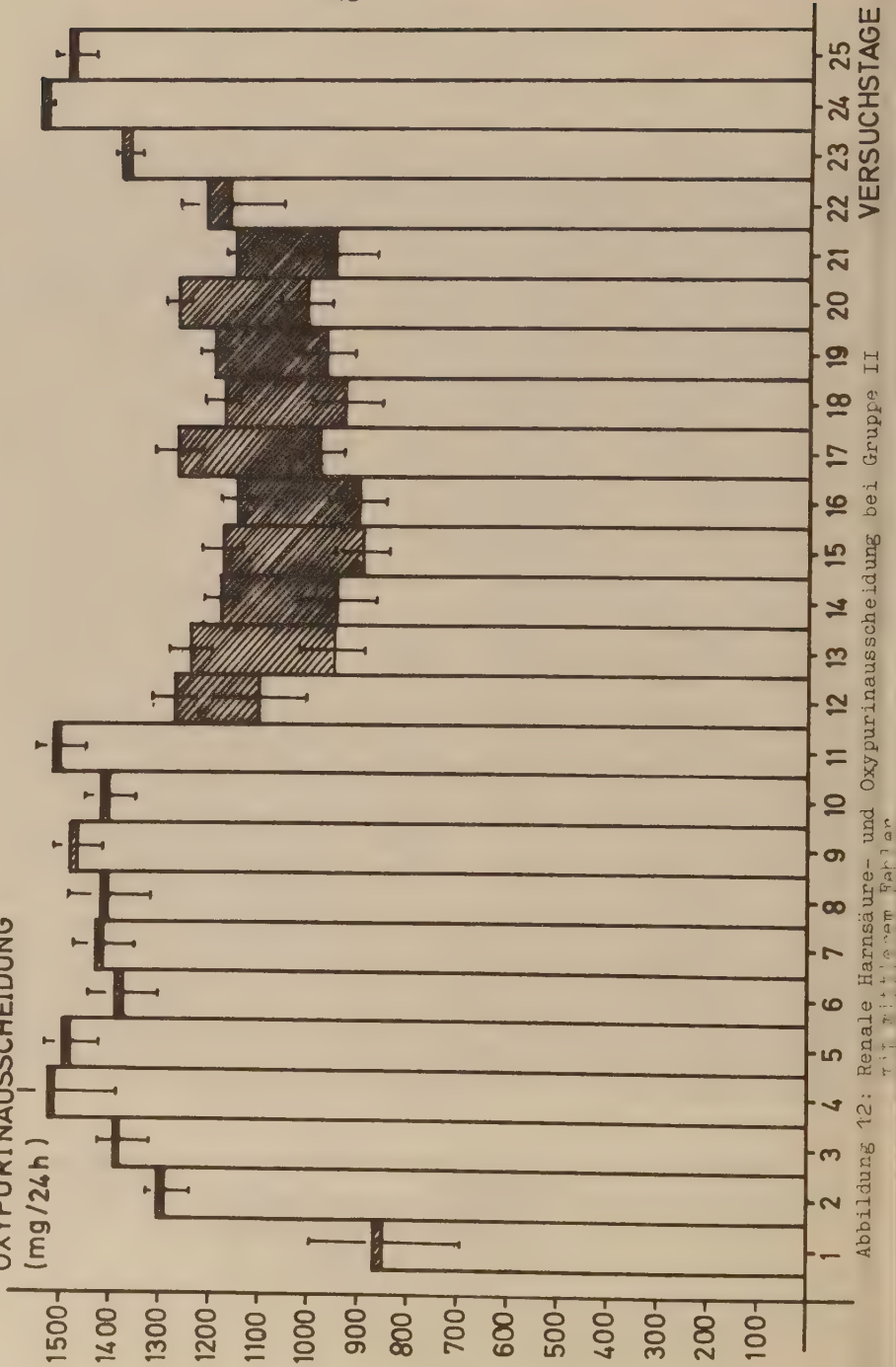


Abbildung 12: Renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung bei Gruppe II
mit Nilotinam Gelfen

Vers. tag	Σx		$\bar{x}$		s_x		$s_{\bar{x}}$	
	Gr.I	Gr.II	Gr.I	Gr.II	Gr.I	Gr.II	Gr.I	Gr.II
1.	3810,0	4272,0	762,0	854,4	296,2	354,1	132,5	158,3
2.	6241,4	6467,4	1248,3	1293,5	170,9	103,0	76,5	46,1
3.	5976,1	6914,9	1195,2	1383,0	416,8	137,7	186,4	61,6
4.	5500,9	7589,9	1100,2	1518,0	346,2	291,1	154,8	130,2
5.	5590,1	7427,8	1118,2	1485,6	269,6	127,6	120,6	57,1
6.	6100,1	6886,0	1220,0	1377,2	289,9	155,4	129,6	69,5
7.	5996,8	7100,7	1199,4	1420,1	172,7	137,4	77,2	61,5
8.	6498,2	7033,1	1299,6	1406,6	257,6	186,8	115,2	83,5
9.	6191,5	7353,9	1238,3	1470,8	191,2	108,5	85,5	48,5
10.	6461,9	7047,5	1292,4	1409,5	178,7	119,9	79,9	53,6
11.	6654,8	7564,0	1331,0	1512,8	447,2	112,2	199,9	50,2
12.	5691,5	5516,7	1138,3	1103,3	206,9	212,5	92,5	95,0
13.	5196,7	4759,6	1039,3	951,9	209,9	148,7	93,9	66,5
14.	5208,1	4747,5	1041,6	949,5	150,3	186,3	67,2	83,3
15.	5239,6	4474,6	1047,9	894,9	283,1	128,4	126,6	57,4
16.	4789,9	4512,6	958,0	902,5	117,4	129,1	52,5	57,7
17.	4562,9	4916,3	912,6	983,3	283,4	114,5	126,7	51,2
18.	3580,3	4698,5	895,1	939,7	188,7	159,3	94,4	71,3
19.	2715,9	4862,1	679,0	972,4	167,2	126,4	83,6	56,5
20.	2909,6	5063,2	727,4	1012,6	33,9	116,2	16,9	51,9
21.	2846,7	4768,5	711,7	953,7	220,4	187,5	110,2	83,8
22.	4500,0	5844,1	1125,0	1168,8	270,9	231,9	135,4	103,7
23.	4670,7	6849,0	1167,7	1369,8	64,6	61,7	32,3	27,6
24.	4144,7	7679,0	1036,2	1535,8	192,5	16,3	96,3	7,3
25.	4849,5	7405,2	1212,4	1481,0	131,4	103,6	65,7	46,3

Tabelle 15 a: Summen (Σx), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s_x) und mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) der renalen Harnsäureausscheidung in mg/24 h^x

Vers. tag	Σx		$\bar{x}$		s_x		$s_{\bar{x}}$	
	Gr. I	Gr. II	Gr. I	Gr. II	Gr. I	Gr. II	Gr. I	Gr. II
1.	19548	25412	3910	5082	2693	2106	1204	942
2.	37126	38471	7425	7694	1017	613	455	274
3.	35608	40573	7122	8115	2497	845	1116	378
4.	33793	45148	6758	9029	1869	1732	836	774
5.	33154	44184	6631	8837	1624	759	726	339
6.	30405	40962	6081	8192	3733	924	1669	413
7.	35670	42232	7134	8446	1027	816	459	365
8.	36655	41836	7331	8367	1213	1111	543	497
9.	36830	43739	7366	8748	1137	644	508	288
10.	38440	41922	7688	8384	1063	713	475	319
11.	39586	44995	7917	8999	2660	667	1190	298
12.	33856	32816	6771	6563	1230	1264	550	565
13.	30913	28312	6182	5662	1249	885	558	399
14.	30980	28241	6196	5648	894	1108	400	495
15.	31168	26617	6234	5323	1684	764	753	342
16.	28492	26843	5698	5369	698	768	312	343
17.	27143	29244	5429	5849	1685	681	754	304
18.	21298	27949	5324	5590	1123	948	661	424
19.	16156	28922	4039	5784	994	752	497	336
20.	17272	30118	4318	6023	192	691	96	309
21.	16934	28365	4233	5673	1311	1115	655	499
22.	26798	34691	6699	6938	1597	1391	799	622
23.	27584	40741	6896	8148	415	367	207	164
24.	24656	45678	6164	9136	1145	97	573	43
25.	28846	41747	7212	8349	782	900	391	403

Tabelle 15 b: Summen (Σx), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s_x) und mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) der renalen Harnsäureausscheidung in $\mu\text{Mol}/24\text{h}$

Um in die Einheit mg/d umzurechnen gingen wir der Einfachheit halber von der Annahme aus, daß beide Oxypurine im Verhältnis von 1:1 zueinander vorlägen. Durch die Multiplikation mit dem Faktor 0,14412, der dem Mittel aus beiden Molgewichten nach Division durch 1000 entspricht, errechneten wir somit die ungefähre Oxypurinausscheidung in mg/d.

Gruppe I

Während der ersten Versuchsperiode (ohne Synthesehemmer) betrug die Oxypurinausscheidung im Mittel $69,7 \mu\text{Mol/d}$ bzw. $10,0 \text{ mg/d}$ (Abb. 11, Tab. 16a, 16b, 17a, 17b). Es konnte keine zu- oder abnehmende Tendenz nachgewiesen werden. Die Standardabweichung der Mittelwerte dieser 11 Versuchstage betrug $\pm 30,66 \mu\text{Mol/d}$. In der zweiten Versuchsperiode vom 12. bis einschließlich 21. Tag war dann die über diese Zeit gemittelte, durchschnittliche Ausscheidung mit $87,2 \mu\text{Mol/d}$ bzw. $12,6 \text{ mg/d}$ um $17,5 \mu\text{Mol/d}$ oder 12 % höher als in der ersten Versuchsperiode. Auch in dieser Zeit war keine steigende oder fallende Tendenz bei einer Standardabweichung der Mittelwerte von $\pm 23,7 \mu\text{Mol/d}$ erkennbar.

In der letzten Versuchsperiode fiel dann die Oxypurinausscheidung um durchschnittlich $32,8 \mu\text{Mol/d}$ bzw. $4,73 \text{ mg/d}$ oder 62,4 % auf durchschnittlich $54,4 \mu\text{Mol/d}$ bzw. $7,84 \text{ mg/d}$.

Im Mittel lagen die Standardabweichung mit $\pm 55,42 \mu\text{Mol/d}$ und der mittlere Fehler mit $\pm 26,5 \mu\text{Mol/d}$ relativ hoch. Unter Thiopurinol stellte sich somit nur ein minimaler Anstieg der Oxypurinausscheidung ein.

Gruppe II

In der ersten Versuchsperiode war die durchschnittliche renale Ausscheidung mit $64,4 \mu\text{Mol/d}$ bzw. $9,3 \text{ mg/d}$ nur um $5,3 \text{ Mol/d}$ unter derjenigen der Gruppe I. Die Standardabweichung der Mittelwerte dieser 11 Versuchstage betrug dabei $\pm 18,6 \mu\text{Mol/d}$ (Abb. 12, Tab. 16a, 16b, 17a, 17b).

Vers.- tag	VP-Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
		+ E.G.	o E.S.	+ H.D.	o A.M.	+ A.H.	o F.D.	o K.M.	o A. B.	+ B.P.	+ O.T.
	1.	72,8	0,0	83,2	274,5	26,6	7,4	49,6	143,0	99,1	9,2
	2.	200,5	0,0	26,8	59,4	355,2	0,0	47,1	36,2	101,5	23,0
	3.	89,4	16,1	108,7	54,4	8,0	0,0	139,5	11,1	82,6	8,6
	4.	84,3	119,2	100,0	66,3	75,5	26,6	48,3	115,9	128,9	64,7
	5.	175,2	0,0	22,5	154,6	129,5	26,1	102,4	24,7	19,5	0,0
	6.	105,3	0,0	27,2	23,6	165,5	25,6	188,4	45,9	194,4	12,2
	7.	74,3	121,8	0,0	113,2	84,8	26,0	51,9	0,0	68,9	0,0
	8.	159,8	118,4	0,0	63,8	36,2	10,6	81,2	142,8	19,0	0,0
	9.	0,0	76,8	90,6	0,0	14,5	42,5	102,4	44,7	61,9	10,9
	10.	126,8	0,0	79,2	0,0	88,6	106,3	93,5	170,8	0,0	0,0
	11.	66,4	87,0	65,2	0,0	125,3	26,3	115,0	140,1	13,2	49,3
300 mg ALLO- bzw. THIO- PURI- NOL/d.	12.	139,2	2077,6	198,1	800,9	157,0	753,8	857,1	1290,1	16,2	96,3
	13.	72,7	2198,6	16,3	2788,8	145,8	1275,6	1647,7	2184,1	45,0	17,0
	14.	0,0	2154,5	55,4	1218,5	197,1	1698,4	949,7	1973,9	50,7	43,0
	15.	189,7	2631,0	72,5	1461,2	326,5	1535,4	1543,2	2618,8	32,5	4,7
	16.	0,0	2413,6	94,9	1522,1	314,1	1775,4	1111,1	1691,2	80,6	0,0
	17.	84,1	2701,4	23,2	1592,0	99,7	2136,7	904,8	2298,1	103,9	54,4
	18.	45,1	2815,8	155,1	1962,4	107,9	1137,6	1139,7	1353,0		54,4
	19.	127,4	2059,9	114,8	1505,6	113,8	1672,6	700,0	1849,9		23,7
	20.	86,7	2169,0	50,5	1451,0	95,7	1522,1	1597,3	2107,0		100,6
	21.	36,2	1244,5	83,1	1667,0	83,7	1278,5	825,2	1804,7		22,5
	22.	63,4	182,2	81,5	206,6	75,5	353,7	11,2	656,7		0,0
	23.	26,7	62,8	58,7	180,7	39,3	164,0	13,0	0,0		59,2
	24.	58,1	58,3	135,5	109,6	0,0	180,1	15,6	69,6		69,5
	25.	58,9	63,1	0,0	135,5	62,3	55,1	28,1	39,2		82,4

Tabelle 16 a: Einzelwerte der renalen Oxypurinausscheidung in $\mu\text{Mol}/24 \text{ h}$
 x = Gruppe I (Thiopurinol)
 o = Gruppe II (Allopurinol)

VP-Nr. Vers.- tag		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
		+ E.G.	oE.S.	+ H.D.	o A.M.	+ A.B.	o F.D.	o K.M.	o A.B.	+ B.P.	+ O.T.
	1.	10,49	0,00	11,99	39,55	3,83	1,06	7,14	20,60	14,28	1,33
	2.	28,90	0,00	3,86	8,57	51,18	0,00	6,79	5,22	14,62	3,31
	3.	12,88	2,31	15,67	7,83	1,16	0,00	19,67	1,60	11,96	1,24
	4.	12,14	17,18	14,41	9,56	10,88	3,83	6,96	16,71	18,58	9,32
	5.	25,24	0,00	3,24	22,28	18,67	3,76	14,76	3,56	2,81	0,00
	6.	15,18	0,00	3,92	3,39	23,85	3,69	27,16	6,62	28,02	1,76
	7.	10,71	17,55	0,00	16,31	12,22	3,74	7,49	0,00	9,92	0,00
	8.	23,02	17,06	0,00	9,19	5,22	1,53	11,70	20,58	2,74	0,00
	9.	0,00	11,07	13,06	0,00	2,10	6,13	14,76	6,44	8,92	1,57
	10.	18,28	0,00	11,42	0,00	12,77	15,32	13,47	24,62	0,00	0,00
	11.	9,57	12,53	9,40	0,00	18,05	3,79	16,57	20,19	1,90	7,10
300 mg ALLO- bzw. THIO- PURI- NOL/d.	12.	20,06	299,43	28,55	115,43	22,63	108,64	123,52	185,93	2,33	13,88
	13.	10,48	316,86	2,35	401,92	21,01	183,85	237,46	314,74	6,48	2,45
	14.	0,00	310,50	7,99	175,61	28,41	244,78	135,87	284,47	7,31	6,20
	15.	27,33	379,18	10,45	210,59	47,06	221,28	222,41	377,42	4,69	0,68
	16.	0,00	347,85	13,68	219,36	45,26	255,87	160,13	243,73	11,62	0,00
	17.	12,12	389,33	3,34	229,44	14,36	307,94	130,40	331,20	14,97	7,83
	18.	6,50	405,82	22,35	282,82	15,54	163,95	164,27	194,99		7,83
	19.	18,37	296,87	16,54	216,99	16,41	241,05	100,89	266,61		3,41
	20.	12,49	312,59	7,28	209,12	13,79	219,36	230,19	303,66		14,50
	21.	5,22	179,35	11,98	240,25	12,06	184,26	118,93	260,10		3,24
	22.	9,14	26,25	11,75	29,78	10,88	50,98	1,62	94,64		0,00
	23.	3,85	9,05	8,46	26,04	5,66	23,64	1,87	0,00		8,53
	24.	8,38	8,40	19,53	15,79	0,00	25,96	2,25	10,03		10,01
	25.	8,49	9,09	0,00	19,53	8,98	7,94	4,06	5,64		11,88

Tabelle 16 b: Einzelwerte der renalen Oxypurinausscheidung in mg/24 h
x = Gruppe I (Thiopurinol)
o = Gruppe II (Allopurinol)

Vers. tag	Σx		$\bar{x}$		s_x		$s_{\bar{x}}$	
	Gr. I	Gr. II	Gr. I	Gr. II	Gr. I	Gr. II	Gr. I	Gr. II
1.	290,9	474,5	58,2	94,9	38,4	115,4	17,2	51,6
2.	707,0	142,7	141,4	28,5	139,6	27,3	62,4	12,2
3.	297,3	221,1	59,5	44,2	47,7	57,1	21,3	25,5
4.	453,4	376,3	90,7	75,3	25,0	41,1	11,2	18,4
5.	346,7	307,8	69,3	61,6	18,0	64,7	34,9	28,9
6.	504,6	283,5	100,9	56,7	81,0	75,4	36,2	33,7
7.	228,0	312,9	45,6	62,6	42,0	53,5	18,8	23,9
8.	215,0	416,8	43,0	83,4	67,0	51,1	30,0	22,8
9.	177,9	266,4	35,6	53,3	38,9	38,7	17,4	17,3
10.	294,6	370,6	58,9	74,1	56,7	73,7	25,3	33,0
11.	319,4	368,4	63,9	73,7	40,5	59,1	18,1	26,4
12.	606,8	5779,5	121,4	1155,9	69,2	557,8	30,9	249,4
13.	296,8	10094,8	59,4	2018,9	53,6	579,3	24,0	259,1
14.	346,2	7995,0	69,2	1599,0	74,8	506,3	33,4	226,4
15.	625,9	9789,6	125,2	1957,9	132,8	609,7	59,4	272,7
16.	489,6	8513,4	97,9	1702,7	128,7	472,6	57,5	211,3
17.	365,3	9633,0	73,1	1926,6	34,0	696,1	15,2	311,3
18.	362,5	8408,5	90,6	1681,7	51,1	718,1	25,6	321,2
19.	379,7	7788,0	94,9	1557,6	47,9	521,8	23,9	233,4
20.	333,5	8846,4	83,4	1769,3	22,6	341,2	11,3	152,6
21.	225,5	6819,9	56,4	1364,0	31,7	386,6	15,8	172,9
22.	220,4	1410,4	55,1	282,1	37,5	242,1	18,7	108,3
23.	183,9	420,5	45,9	84,1	15,8	84,1	7,9	37,6
24.	263,1	433,2	65,8	86,4	55,5	62,1	27,8	27,7
25.	203,6	321,0	50,9	64,2	35,5	42,1	17,7	18,8

Tabelle 17 a: Summen (Σx), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s_x) und mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) der renalen Oxypurinausscheidung in $\mu\text{Mol}/24 \text{ h}$

Vers. tag	Σx		$\bar{x}$		s_x		$s_{\bar{x}}$	
	Gr.I	Gr.II	Gr.I	Gr.II	Gr.I	Gr.II	Gr.I	Gr.II
1.	41,92	68,35	8,38	13,67	5,54	16,63	2,48	7,44
2.	101,87	20,58	20,37	4,12	20,12	3,94	8,99	1,76
3.	42,91	31,41	8,58	6,28	6,88	8,04	3,07	3,60
4.	65,33	54,24	13,07	10,85	3,60	5,93	1,61	2,65
5.	49,96	44,36	9,99	8,87	11,23	9,32	5,02	4,17
6.	72,73	40,86	14,55	8,17	11,67	10,87	5,22	4,86
7.	32,85	45,09	6,57	9,02	6,05	7,70	2,71	3,45
8.	30,98	60,06	6,20	12,01	9,65	7,36	4,32	3,29
9.	25,65	38,40	5,13	7,68	5,59	5,58	2,50	2,49
10.	42,47	53,41	8,49	10,68	8,17	10,63	3,65	4,75
11.	46,02	53,08	9,20	10,62	7,24	8,52	2,61	3,81
12.	87,45	832,95	17,49	166,60	9,98	80,39	4,46	35,95
13.	42,77	1454,83	8,55	290,97	7,73	83,49	3,46	37,34
14.	49,91	1152,23	9,98	230,45	10,78	72,97	4,82	32,63
15.	90,21	1410,88	18,04	282,18	19,14	87,87	8,56	39,30
16.	70,56	1226,94	14,11	245,39	18,54	68,11	8,29	30,46
17.	52,62	1388,31	10,52	277,66	4,90	100,33	2,19	44,87
18.	52,22	1211,85	13,05	242,37	7,37	103,50	3,68	46,28
19.	54,73	1122,41	13,68	224,48	6,91	75,20	3,45	33,63
20.	48,06	1274,92	12,01	254,98	3,26	49,18	1,63	21,99
21.	32,50	982,89	8,12	196,58	4,57	55,72	2,28	24,92
22.	31,77	203,27	7,94	40,65	5,40	34,89	2,70	15,60
23.	26,50	60,60	6,62	12,12	2,28	12,12	1,14	5,42
24.	37,92	62,43	9,48	12,49	8,01	8,94	4,00	4,00
25.	29,35	37,17	7,33	7,43	5,11	7,35	2,56	3,29

Tabelle 17b: Summen (Σx), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s_x) und mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) der renalen Oxyपुरinausscheidung in mg/24 h

In der zweiten Periode zeigte sich dann unter Allopurinol ein rascher Anstieg der Oxypurinausscheidung mit einem Maximum am 13. Versuchstag mit $2018,9 \mu\text{Mol/d}$ bzw. $291,0 \text{ mg/d}$ bei einer Standardabweichung von $\pm 579,3 \mu\text{Mol/d}$. Dies entspricht einer Zunahme der Ausscheidung um $1954,5 \mu\text{Mol/d}$ oder um $3034,9 \%$ im Vergleich zum Mittelwert der ersten Versuchsperiode. Der niedrigste Wert dieser Periode wurde am 21. Versuchstag mit $1364 \mu\text{Mol/d}$ bzw. $196,6 \text{ mg/d}$ gemessen und war damit immer noch um 2018% über der durchschnittlichen Ausscheidung ohne Allopurinolgabe. Es zeigte sich zwar, daß die Oxypurinausscheidung gegen Ende dieser Periode im allgemeinen etwas abnahm, die Signifikanz dieser Abnahme erscheint uns jedoch fraglich. Nach Absetzen von Allopurinol wurden die Ausgangswerte ohne Synthesehemmer innerhalb von zwei Tagen wieder erreicht. In der ersten Versuchsperiode betrug die Standardabweichung im Mittel $\pm 59,7 \mu\text{Mol/d}$, der mittlere Fehler $\pm 26,7 \mu\text{Mol/d}$ um dann in der zweiten Periode auf $538,95 \mu\text{Mol/d}$ bzw. $241,03 \mu\text{Mol/d}$ zu steigen. In der letzten Periode fielen die Standardabweichung und der mittlere Fehler wieder auf $\pm 107,6 \mu\text{Mol/d}$ bzw. $48,1 \mu\text{Mol/d}$.

Unter Allopurinol stellte sich somit ein ausgeprägter Anstieg der Oxypurinausscheidung ein (vgl. BOWERING 1969 [11], DELBARRE 1965 [14], DELBARRE 1967 [16], DELBARRE 1967 [17], DELBARRE et al. 1967 [15], DELBARRE 1970 [21], GREENE 1969 [32], HITCHINGS 1966 [40], KELLEY 1970 [47] und WYNGAARDEN 1970 [70]).

4. Summe der Oxypurinausscheidung und Harnsäureausscheidung

Um zu sehen, ob es unter Verabreichung der Harnsäuresynthesehemmer nur zu einer Reduktion der Harnsäureausscheidung zugunsten einer vermehrten Oxypurinausscheidung kommt, berechneten wir die Summe aus Oxypurin- und Harnsäureausscheidung in $\mu\text{Mol/d}$. Ein Gleichbleiben dieser Summe in der zweiten Versuchsperiode gegenüber der ersten, würde

bedeuten, daß der jeweilige Synthesehemmer nur durch kompetitive Hemmung der Xanthinoxydase wirkt. Andererseits ist eine Abnahme dieses Betrages ein Zeichen dafür, daß die Synthesehemmer bereits vor der Bildung der Oxypurine eingreifen. Selbstverständlich ist eine Kombination beider Möglichkeiten denkbar.

Gruppe I

Die durchschnittliche Ausscheidung von Oxypurinen und Harnsäure betrug in der ersten Versuchsperiode 6920,9 $\mu\text{Mol/d}$. mit einem Maximum am 11. Tag (Tab. 18, vgl. Abb. 11). In der anschließenden Periode sank dann die renale Ausscheidung um durchschnittlich 1392,3 $\mu\text{Mol/d}$ auf 5528,6 $\mu\text{Mol/d}$. Das Minimum war in dieser Periode wie schon bei der Harnsäureausscheidung am 19. Tag mit 4133,9 $\mu\text{Mol/d}$ erreicht, so daß dieser Wert um 48,2 % unter dem des letzten der ersten Periode lag. Nach Absetzen von Thiopurinol erreichte dann die renale Ausscheidung mit durchschnittlich 6797,2 $\mu\text{Mol/d}$ wieder in etwa den Wert der ersten Periode.

Gruppe II

Bei dieser Gruppe war die Ausscheidung von Oxypurinen und Harnsäure in der ersten Periode mit durchschnittlich 8234,9 $\mu\text{Mol/d}$ um 18 % über derjenigen der Gruppe I. Der Wert des letzten Tages dieser Periode lag mit 9072,7 $\mu\text{Mol/d}$ nur um 31,6 $\mu\text{Mol/d}$ unter dem Maximum vom 4. Tag (Tab. 18, vgl. Abb. 12). Unter Allopurinol sank dann die mittlere renale Ausscheidung mit 7313,1 $\mu\text{Mol/d}$ um 921,8 $\mu\text{Mol/d}$ oder 11,2 % unter den Wert der mittleren Ausscheidung der ersten Periode. Das Minimum war am 21. Versuchstag erreicht, an dem die Ausscheidung um 2035,7 $\mu\text{Mol/d}$ oder 22,4 % unter dem des 11. Tages lag.

Nach Absetzen von Allopurinol kam es dann zu einem raschen Wiederanstieg, so daß die durchschnittliche Ausscheidung der letzten vier Versuchstage mit 8271,9 $\mu\text{Mol/d}$ sogar gering über derjenigen der ersten Versuchsperiode lag.

Vers.-tag	Gruppe I	Gruppe II	Vers.-tag	Gruppe I	Gruppe II
1.	3968,2	5176,9	14.	6255,4	7247,0
2.	7566,4	7722,5	15.	6359,2	7280,9
3.	7181,5	8159,2	16.	5795,9	7071,7
4.	6848,7	9104,3	17.	5502,1	7775,6
5.	6700,3	8898,6	18.	5414,6	7271,7
6.	6181,9	8248,7	19.	4133,9	7341,6
7.	7179,6	8508,6	20.	4401,4	7792,3
8.	7374,0	8450,4	21.	4289,4	7037,0
9.	7401,6	8801,3	22.	6754,1	7220,1
10.	7746,9	8440,7	23.	6941,9	8232,1
11.	7980,9	9072,7	24.	6229,8	9222,4
12.	6892,4	6632,2	25.	7262,9	8413,2
13.	6241,4	7680,9			

Tabelle 18: Summen der Mittelwerte von Harnsäure- und Oxypurinausscheidung in $\mu\text{Mol}/24 \text{ h}$

Vergleich beider Gruppen

Es zeigte sich somit, daß unter Allopurinol die Summe der Ausscheidung der Oxypurine und der Harnsäure weit weniger abnimmt als unter Thiopurinol. Dies ist fast ausschließlich durch die enorme Zunahme der Oxypurinausscheidung unter Allopurinol zu erklären. Die Gesamtausscheidung nimmt jedoch auch etwas ab, so daß die Wirkung von Allopurinol nicht nur durch eine Hemmung der Xanthinoxydase erklärt werden kann (BOWERING et al. 1969 [11], CARTIER 1973 [12], DELBARRE 1970 [21], ELION 1974 [24], FRAYA 1971 [29] und LESCH 1970 [51]).

D. DISKUSSION

I. Harnsäurekonzentration im Serum

1. Vorbemerkung

Hier sei daran erinnert, daß die Harnsäure im Serum vorwiegend als Urat vorliegt (ZÖLLNER 1960 [71]). Die Ergebnisse unserer Bestimmungen werden jedoch als Harnsäurekonzentration berechnet. Die korrekte Bezeichnung "Serumurat als Harnsäure" wird im praktischen Gebrauch wegen der Umständlichkeit im allgemeinen durch die nicht ganz zutreffende Abkürzung "Harnsäure" ersetzt. Weiterhin ist zu erwähnen, daß die mit der Uricase-Methode bestimmten Serumharnsäurekonzentrationen im allgemeinen um 1 bis 2 mg/100 ml höher liegen als diejenigen mit der Methode nach Folin (Reduktion von Phosphorwolframsäure zu einem blauen Farbstoff und photometrische Bestimmung). Während die meisten anderen zitierten Autoren die Harnsäurekonzentration mit der enzymatischen Methode von PRAETORIUS und POULSEN 1953 [5] oder deren Modifikation von LIDDLE et al. 1959 [52] bestimmten, haben wir bei den Bestimmungen im Serum die Modifikation nach ZÖLLNER 1963 [72], angewandt, wie auch andere Gruppen seines Arbeitskreises (ERHART 1973 [23], ORTNER 1973 [55], JUGL 1972 [44], GRIEBSCH 1973 [37], GRÜBNER 1970 [38] und ZÖLLNER 1970 [74]).

2. Harnsäurekonzentration im Serum unter freigeählter Kost

Um die Frage zu klären, ob es sich bei den Versuchsteilnehmern um Normourikämiker handelte, wurden die Serumharnsäurekonzentrationen bei Versuchsbeginn unter freigeählter Kost bestimmt. Für die drei weiblichen Versuchsteilnehmer fanden wir einen Mittelwert von 2,85 mg/100ml ($s_x = \pm 0,57$ mg/100 ml). Für die sieben männlichen betrug

dieser 3,98 mg/100 ml bei einer Standardabweichung von $\pm 0,69$ mg/100 ml.

Verglichen mit den Werten von ZÖLLNER 1963 [72], die jedoch aus einem erheblich größeren Kollektiv gewonnen wurden, waren unsere Werte v.a. bei den Frauen niedriger (ZÖLLNER: Männer: 4,86 mg/100 ml, $s_x = \pm 1,32$ mg/100 ml, Frauen: 4,05 mg/100 ml, $s_x = \pm 1,29$ mg/100 ml). Legt man $\bar{x} \pm 2s_x$ als Grenzen des Normalbereiches fest, so ergibt sich bei ZÖLLNER 1963 [72] für Männer ein Normalbereich von 2,22 mg/100 ml bis 7,50 mg/100 ml und für Frauen von 1,47 mg/100 ml bis 6,63 mg/100ml. Die von uns ermittelten Werte schwankten bei den Männern zwischen 3,11 mg/100 ml und 4,96 mg/100 ml und bei den Frauen zwischen 2,33 mg/100ml und 3,46 mg/100 ml. Sie lagen damit eindeutig im Bereich der Normalwerte.

Zum Vergleich seien die Mittelwerte und Streubereiche einiger anderer Autoren aufgeführt (Tab. 19). Die Konzentrationen wurden dabei nach der Methode von PRAETORIUS und POULSEN 1953 [57] ermittelt. Ausgenommen sind die Werte von ZÖLLNER 1963 [72], GRIEBSCH 1973 [37] und unsere eigenen Ergebnisse.

3. Harnsäurespiegel unter RNS -Belastung

Um einen möglichst hohen Ausgangswert der Serumharnsäure zu erreichen, machten wir von der Tatsache Gebrauch, daß unter exogener Purin-N-Zufuhr die Harnsäurekonzentration im Serum ansteigt (WASLIEN 1968 [66], BOWERING 1969 [11]). Unter Gabe von durchschnittlich 542,2 mg Purin-N/Tag (457,6 mg aus 4 g RNS, 84,6 mg aus den industr. Fertigge-
richten) erreichten wir am zwölften Tag in beiden Gruppen annähernd gleiche Werte. Dies erscheint uns für die Beurteilung der Wirkung der Synthesehemmer besonders wichtig. Der mittlere Anstieg der Werte der Versuchsteilnehmer bei der Gruppen betrug 2,8 mg/100 ml in der ersten Versuchsperiode. Wenn man eine lineare Korrelation zwischen RNS-

Autor	Männer			Frauen		
	n	Streuber.	$\bar{x}$	n	Streuber.	$\bar{x}$
Sandberg et al. 1956 [59]	12	4,5-8,3	6,0	11	3,4-6,0	4,7
Smyth 1957 [63]		4,1-6,6	5,6		3,4-6,1	4,5
Seegmiller 1961 [61]	7	4,2-5,5	4,8			
Zöllner 1963 [72]	265	2,2-7,5	4,86	119	1,47-6,63	4,05
Waslien et al. 1968 [66]	5	3,9-5,5	4,86			
Waslien et al. 1970 [67]	7		5,4			
Griebsch 1973 [37]	662	3,6-8,4	6,0	337	2,2-6,5	4,3
eigene Ergebnisse	5	3,11-4,96	3,98	5	2,33-3,46	2,85

Tabelle 19 : Vergleich der Harnsäurekonzentrationen im Serum mit den Werten anderer Autoren.
n = Zahl der Versuchspersonen
 $\bar{x}$ = Mittelwerte

Belastung und Harnsäurespiegel annimmt (JAKOB 1972 [42] , ZÖLLNER 1972 [73] , GRIEBSCH 1970 [33/34] WASLIEN 1968 [66] , ZÖLLNER 1973 [75]), bedeutet dies etwa einen Anstieg von 0,7 mg/100 ml pro Gramm RNS. Dieser Wert liegt etwas unter denjenigen obiger Autoren, da unsere Ausgangswerte nicht unter purinfreier Diät bestimmt wurden.

Der maximal erreichte Serumspegel beiden Gruppen lag mit 6,4425 mg/100 ml unter den Ergebnissen anderer Autoren

Autor	Hs-Konz. mg/100ml	RNS-Bel. Gramm/d	Basis-Diät
Jakob 1972 [42]	7,44	4	St. D.
Gröbner 1970 [38]	6,98	4	St. D.
Waslien 1968 [66]	7,70	4	F. D.
Griebisch 1970 [33]	7,75	4	F. D.
Griebisch 1970 [34]	7,44	4	St. D.
Waslien 1970 [67]	8,70	3,6	F. D.
Ortner 1973 [55]	6,70	4	F. D.
eigene Ergebnisse	6,44	4	mod. F. D.

Tabelle 20: Maximale Harnsäurekonzentration im Serum in mg/100 ml unter RNS-Belastung in Gramm/Tag
 St.D. = Standarddiät
 F.D. = Formeldiät

(vgl. Tab. 20). Dies ist mit den niedrigen Ausgangswerten zu erklären. Ein weiterer Anstieg war nicht mehr zu erwarten, da sich ein Steady-State eingestellt hatte. Wenn wir auch keine eindeutig hyperurikämischen Werte erreicht hatten, so war der Anstieg mit 77 % des Ausgangswertes doch etwa so groß wie bei den zitierten Arbeitsgruppen.

4. Harnsäurekonzentration im Serum unter Gabe von Synthesehemmern

Gruppe I

Unter Gabe von 300 mg Thiopurinol pro Tag fiel die mittlere Harnsäurekonzentration innerhalb von vier Tagen um 29 %, um nach zehn Tagen bei gleichbleibender Dosierung nach einem geringen Wiederanstieg ein Steady-State mit 22,8 % unter dem Ausgangswert zu erreichen. Andere Autoren geben eine ähnliche Zeitdauer bis zur Bildung eines Steady-State an (GRAHAME 1973 [31], DELBARRE 1968 [20]). Der geringe Wiederanstieg der Harnsäurespiegel ist einerseits durch das Ausfallen von Versuchsperson Nr. 9 ab dem 17. Versuchstag zu erklären, da diese sehr niedrige Werte hatte und andererseits durch den relativ starken Wiederanstieg bei Versuchsperson Nr. 10 (ca. 1mg/100 ml) bedingt (vgl. Tab. 11).

Gruppe II

Bei Gruppe II stellte sich ein ganz ähnlicher Verlauf des Abfalles der Harnsäurespiegel ein. Die Abnahme war nach vier Tagen mit 30,2 % nur um 1,2 % stärker als bei Gruppe I und lag nach einem geringen Wiederanstieg am zehnten Tag der zweiten Versuchsperiode um 27,4 % unter dem Ausgangswert. Der Anstieg ist durch das Verhalten der Harnsäurespiegel von Versuchsperson Nr. 2 und Nr. 8 bedingt, wobei auch hier die Ursache unklar ist. Ein solcher Verlauf ist bis jetzt in der Literatur nicht beschrieben. Möglicherweise handelt es sich um einen Anpassungsvorgang des Organismus (vermehrte Produktion von Xanthinoxidase, vermehrte Aktivität der PRPP-Synthetase).

In Übereinstimmung mit anderen Autoren zeigte sich eine etwas stärkere Wirksamkeit von Allopurinol (DELBARRE 1968 [20/19], SERRE 1970 [62] und DELBARRE 1970 [21]).

Statistisch konnte eine Signifikanz dieses Unterschiedes jedoch nicht nachgewiesen werden (siehe unten).

Autor	Allopurinol			Thiopurinol		
	n	Dosis(mg/d)	o. S. m. S. %	n	Dosis(mg/d)	o. S. m. S. %
Delbarre 1968 [20]		200		56	300	10,9 7,7 29
Delbarre 1968 [19]	19	200	10,5 6,9 34	16	200	10,1 8,8 13
Serre 1970 [62]	76	300	7,2 4,5 37	50	300	7,2 5,3 26
Delbarre 1970 [21]	35	200	10,0 6,6 33	19	200	10,0 7,5 25
Grahame 1973 [31]				2	400	6,4 4,3 33
Delbarre 1967 [15]	106	261	10,0 6,6 34			
Günther 1971 [39]	44	400	7,3 4,9 34			
Bowering 1969 [11]	2	100	12,9 7,2 44			
Rodnan 1974 [58]	20	300	8,8 5,5 37			
eig. Erg.	5	300	6,4 4,5 30	5	300	6,4 4,5 29

Tabelle 21: Abnahme der Harnsäurekonzentration im Serum unter Verabreichung der Synthesehemmer
 Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren. o. S. = Werte ohne Synthesehemmer, m. S. = Werte mit Synthesehemmern in mg/100 ml, % = Abnahme in Prozent des Ausgangswertes.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren (Tab. 21) zeigt eine Übereinstimmung unserer Werte unter Thiopurinol, während die prozentuale Abnahme des Harnsäurespiegels unter Allopurinol etwas geringer ist. Es ist jedoch zu bemerken, daß alle diese Ergebnisse (ausgenommen diejenigen von BOWERING 1969 [11]) erstens nicht unter so genau definierten Bedingungen wie unsere gewonnen wurden und zweitens meist der Beobachtung an Gicht erkrankter Patienten entstammen.

5. Signifikanzberechnungen

Vergleich der Mittelwerte unabhängiger Meßreihen
(t - Test)

Um die Mittelwerte zweier unabhängiger Meßreihen zu vergleichen gehen wir von der Nullhypothese aus. Diese besagt, daß beide Gruppen der gleichen Grundgesamtheit entstammen und somit ein eventueller Unterschied zwischen ihnen rein zufällig ist. Zur Prüfung der Richtigkeit dieser Hypothese errechnen wir den Prüfquotienten t nach folgender Formel:

$$s_d = \sqrt{\frac{\sum_1 (x_{1-n} - \bar{x}_1)^2 + \sum_2 (x_{1-n} - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}} \times \frac{n_1 + n_2}{n_1 \times n_2}$$

$\sum_1 (x_{1-n} - \bar{x}_1)^2$ = Summe der Quadrate der Abweichungen vom Mittelwert bei Gruppe I

$\sum_2 (x_{1-n} - \bar{x}_2)^2$ = Summe der Quadrate der Abweichungen vom Mittelwert bei Gruppe II

Für eine Zahl der Freiheitsgrade ν von über 200 gilt die Normalverteilung, bei Werten von ≤ 200 die Studentverteilung. $\nu = n_1 + n_2 - 2$

Aus der entsprechenden Tabelle ist dann der gesuchte p - Wert abzulesen. Ist dieser $\leq 0,05$, so besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten beider Meßreihen.

Unsere Ergebnisse

In Tabelle 22 sind die Werte des Prüfquotienten t und diejenigen des dazugehörigen p - Wertes aufgeführt. Es ist an keinem Tag ein signifikanter Unterschied zwischen den Serumharnsäurekonzentrationen beider Gruppen nachweisbar, so daß also kein signifikanter Wirkungsunterschied beider Präparate besteht. Im Gegensatz zu den meisten anderen Autoren und zu uns berichtet DELBARRE 1968 [20] über eine signifikant geringere Wirksamkeit von Thiopurinol bei 29 Patienten. Als Signifikanzschranke setzte er dabei jedoch eine Irrtumswahrscheinlichkeit p von 0,1.

	Versuchs- tag	t-Werte	p-Werte
	1.	1,0835	0,40 $> p > 0,30$
	3.	0,2496	0,90 $> p > 0,80$
	5.	0,8005	0,50 $> p > 0,40$
	8.	0,0566	0,975 $> p > 0,95$
	10.	0,1746	0,90 $> p > 0,80$
	12.	0,0074	0,995 $> p > 0,99$
S	13.	0,1461	0,90 $> p > 0,80$
Y	14.	0,1394	0,90 $> p > 0,80$
N	15.	0,3127	0,80 $> p > 0,70$
T	17.	0,1358	0,80 $> p > 0,70$
E	19.	0,5290	0,70 $> p > 0,60$
S	20.	0,2633	0,80 $> p > 0,70$
E	22.	0,4939	0,70 $> p > 0,60$
H	24.	0,0798	0,95 $> p > 0,90$
MM	26.	0,1367	0,90 $> p > 0,80$
E			
R			

Tabelle 22: Vergleich der Mittelwerte unabhängiger Meßreihen der Serumharnsäurekonzentrationen mit t -Werten und p -Werten

Prüfung von Paardifferenzen

Weiter wollten wir prüfen, ob sich der Harnsäurespiegel einer Gruppe durch die Medikamentengabe signifikant geändert hatte. Dazu diente uns der t-Test zum Vergleich zweier Mittelwerte bei paarweiser Anordnung der Meßwerte. Für die statistische Prüfung bildet man bei jeder Versuchsperson die Differenz zwischen den Meßwerten mit und ohne Medikament und prüft, ob sich der Unterschied im Mittel signifikant von Null unterscheidet. Man geht also wiederum von der Nullhypothese aus, daß die Paardifferenzen eine Zufallsstichprobe aus einer normalverteilten Grundgesamtheit mit dem Mittelwert null sind. Der Unterschied ist signifikant, wenn die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ($p \leq 0,05$) abzulehnen ist.

Berechnung:

Man berechnet unter Berücksichtigung des Vorzeichens die einzelnen Paardifferenzen d_{1-n} . Daraus ergibt sich der Mittelwert $\bar{d}$. Außerdem muß noch die dazugehörige Standardabweichung s_d berechnet werden. Der Prüfquotient t ist dann:

$$t = \frac{\bar{d}}{s_d}$$

$$v = n - 1 \quad = \text{Zahl der Freiheitsgrade}$$

Für $v > 200$ gilt die Normalverteilung und für $v \leq 200$ die Studentverteilung. In den entsprechenden Tabellen kann die Irrtumswahrscheinlichkeit p nachgeschlagen werden.

Ergebnisse

Wir verglichen in beiden Gruppen die Werte vom 12. Versuchstag mit denjenigen vom 22. Tag, dem letzten der Medikamentengabe. Die Werte des Prüfquotienten t und der Irrtumswahrscheinlichkeit p sind in Tab. 23 aufgeführt. Da

die p-Werte unter der Signifikanzschranke von 0,05 liegen, besteht eine signifikante Wirkung der Synthesehemmer auf den Harnsäurespiegel.

Gruppe	t-Werte	ν	p-Werte
I	5,287	3	$0,02 > p > 0,01$
II	6,087	4	$0,005 > p > 0,001$

Tabelle 23: Prüfung der Paardifferenzen zwischen den mittleren Werten der HS-Konzentration im Serum vom 12. und 22. Versuchstag
 ν = Zahl der Freiheitsgrade

II. Ergebnisse der Urinuntersuchung

1. Harnsäure- und Oxypurinkonzentration im Urin und Urinvolumina

Die Harnsäurekonzentration im Urin steigt unter RNS-Be-
lastung in der ersten Versuchsperiode deutlich an, während
bei den Oxypurinkonzentrationen keine eindeutige Änderung
erkennbar ist.

In der zweiten Versuchsperiode stellt sich unter Verab-
reichung der Synthesehemmer eine Abnahme der Harnsäurekon-
zentration in beiden Gruppen ein. Während die Oxypurin-
konzentration bei Gruppe I keine erkennbare Änderung er-
fährt, kommt es bei Gruppe II zu einer deutlichen Zu-
nahme. Ein Einfluß von RNS oder Synthesehemmern auf die
täglichen Urinvolumina ist nicht erkennbar.

Alle drei Parameter sind für sich betrachtet sehr variabel.
Daß man bei Harnsäure- und Oxypurinkonzentration (Grup-
pe II) doch schon gesetzmäßige Veränderungen erkennen kann,
liegt daran, daß diese prozentual viel größer sind als
diejenigen Veränderungen der Urinvolumina und in einem zeit-

lichen Zusammenhang sekundär zu primären Veränderungen der exogenen Zufuhr (RNS- und Synthesehemmung) auftreten.

Aber erst das Produkt aus Konzentration und Volumen ergibt als täglich ausgeschiedene Menge aussagekräftige Werte mit eindeutigem Zusammenhang zu den exogenen Veränderungen. Die in einem gewissen Bereich dem Zufall überlassene Variable "Urinvolumen" wird dadurch eliminiert.

2. Harnsäureausscheidung

Vorbemerkung

Die von uns gefundenen Werte der Harnsäureausscheidung wurden durch Multiplikation der Harnsäurekonzentration mit dem täglichen Urinvolumen ermittelt. Manche Autoren bestimmten nun die tägliche Harnsäureausscheidung aus einer nur über wenige Stunden eines Tages gesammelten Urinmenge durch entsprechende Multiplikation (z.B. bei drei Stunden mit dem Faktor 8). Dies ist unzulässig, da laut ZÖLLNER 1960 [71] die renale Harnsäureausscheidung im Verlauf des Tages einer Schwankung unterliegt (morgens höher).

Ohne Synthesehemmer

Im Gegensatz zu den Bestimmungen im Serum haben wir hier keine Werte unter frei gewählter Kost ermittelt. Am ersten Tag, am dem der Urin gesammelt wurde, erhielten die Versuchspersonen bereits 4 Gramm RNS pro Tag. Dies ist ein Grund dafür, daß unsere "Ausgangswerte" relativ zu den Angaben der meisten anderen Autoren höher liegen (Tab. 24). Der Serumharnsäurespiegel ist andererseits relativ niedrig. Wie NUGENT 1964 [54] und JAKOB 1972 [42] bei einem Vergleich von Normurikämikern und Hyperurikämikern zeigten, ist bei niederen Harnsäurespiegeln die renale Harnsäureausscheidung höher. Außerdem soll nach DELBARRE 1967 [17] eine vermehrte Diurese zu einer Erhöhung der Harn-

Autor	n	Ausscheidung mg/d	Diät	Bemerkung
Delbarre 1967 [15]	106	563,4	--	Kranke
Delbarre 1967 [18]	13	511,0	St.D.	Gesunde
Delbarre 1967 [17]	7	758,0	--	Gesunde
Waslien 1968 [66]	5	373,0	purinfr. F.D.	Gesunde
Bowering 1969 [11]	2	389,5	purinfr. F.D.	Gesunde
Holländer 1969 [41]	10	999,0	--	Kranke
Delbarre 1970 [21]	32	802,0	--	Kranke
eig. Erg.	10	808	mod. F.D.	Gesunde

Tabelle 24: Vergleich der renalen Harnsäureausscheidung
ohne RNS-Belastung mit den Werten anderer
Autoren
S.D. = Standarddiät F.D. = Formeldiät

säureausscheidung führen. Unsere Versuchspersonen wurden angehalten soviel zu trinken, daß 1,5 bis 2 Liter ausgeschieden wurden. Dies war bei vielen der oben aufgeführten Autoren nicht der Fall. Außerdem wurden die Werte zum Teil an gichtkranken Patienten gewonnen, die meist eine niedrigere renale Harnsäureausscheidung besitzen.

Unter weiterer Belastung mit 4 Gramm RNS pro Tag steigt die Harnsäureausscheidung rasch an, um nach einem (Gruppe I)

bzw. zwei Tagen annähernd ein Steady-State zu erreichen. Am elften Tag liegt der Mittelwert von Gruppe I mit 1331,0 mg/d um 181,8 mg/d oder 12 % unter demjenigen von Gruppe II. Der Durchschnittswert lag mit 1421,9 mg/d etwas höher als bei anderen Autoren (vgl. Tab. 25). Der geringere prozentuale Anstieg ist damit zu erklären, daß unsere "Ausgangswerte" nicht unter purinfreier Diät gewonnen wurden.

Autor	n	Ausscheidung mg/d	Anstieg %	RNS-Bel. g/d	Diät
Waslien 1968 [66]	5	939	151	4	F. D.
Bowering 1969 [11]	6	1702	337	8	F. D.
Gröbner 1970 [38]	5	839		4	St.D.
Waslien 1970 [67]	7	942	139	5	F. D.
Jakob 1972 [42]	5	936	58	4	mod. F.D.
eig. Erg.	10	1422	76	4	mod. F.D.

Tabelle 25: Anstieg der Harnsäureausscheidung unter RNS-Belastung. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren

Harnsäureausscheidung unter Synthesehemmern

Als Ausgangswert zur Berechnung der Ausscheidungsabnahme diente der Mittelwert der letzten drei Tage der ersten Versuchsperiode. Unter Verabreichung von 300 mg/d Thio-

purinol stellte sich bei Gruppe I eine langsamere Abnahme der Harnsäureausscheidung ein als bei Gruppe II. Dies könnte evtl. durch eine Kumulation von Thiopurinol bedingt sein. So wird bei Gruppe II schon am zweiten Tag annähernd ein Steady-State erreicht, während bei Gruppe I das Minimum erst am achten Tag erreicht ist. Die erneute Abnahme zwischen 18. und 21. Versuchstag ist auch durch das Ausscheiden von Versuchsperson Nr.9 bedingt (vgl. Tab. 14a, b). Diese hatte bei unterdurchschnittlichen Serumharnsäurekonzentrationen eine überdurchschnittliche renale Harnsäureausscheidung und trug damit zur Erhöhung des Mittelwertes bei. Somit ist eine Abnahme von 46 % am letzten Tag der zweiten Versuchsperiode nur bedingt zu verwerten. Deshalb muß auch die prozentuale Abnahme von 31 % am 17. Versuchstag mitberücksichtigt werden. Dieser Wert stimmt ziemlich genau mit den Angaben anderer Autoren überein (vgl. Tab. 26). Bei Gruppe II betrug die maximale Abnahme 39 % (15. Versuchstag), um dann bis zum Ende der zweiten Versuchsperiode auf 35 % abzunehmen. Dieser Wert entspricht etwa den Angaben anderer Autoren (vgl. Tab. 26).

Die Angaben in der Literatur differieren sehr stark. So findet HOLLÄNDER 1969 [41] bei einer mittleren Dosierung von 282 mg/d unter Allopurinol eine Abnahme von 47 %, während SERRE 1970 [62] unter 300 mg/d des gleichen Präparates nur eine Abnahme der Harnsäureausscheidung um 32 % findet. Nur BOWERING 1969 [11] hat unter ähnlichen Versuchsbedingungen wie wir gearbeitet. Bei zwei gesunden Personen findet er eine Abnahme um 50 % des Ausgangswertes bei gleichzeitiger Gabe von 8 Gramm RNS und 100 mg Allopurinol pro Tag. Alle anderen Autoren gewannen ihre Werte von gichtkranken Patienten. Wir fanden somit einen etwa gleichstarken Effekt von Allo- und Thiopurinol.

Nach Absetzen der Medikamente stieg bei Gruppe II die Harnsäureausscheidung erwartungsgemäß wieder schnell an, im Gegensatz zu derjenigen von Gruppe I. Auch diese Erscheinung könnte durch eine Kumulation erklärt werden.

Autor	Allopurinol			Thiopurinol		
	n	Dosis(mg/d)	m. S.	n	Dosis(mg/d)	m. S.
Delbarre 1968 [20]				28	200-300	400
Delbarre 1968 [19]	19	200	363	11	200	413
Serre 1970 [62]	32	300	474	32	300	553
Grahame 1973 [31]				1	400	315
Delbarre 1965 [14]	28	200	280			
Delbarre 1967 [15]	106	261	324			
Bowering 1969 [11]	2	100	857			
Holländer 1969 [41]	10	285	999			
eig. Erg.	5	300	954	5	300	912

Abbildung 26 Renale Harnsäureausscheidung in mg/24h vor und unter Verabreichung von Synthesehemmern
 Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren. n = Zahl der Patienten, o. S. = Werte
 ohne Synthesehemmer, m. S. = Werte mit Synthesehemmern, % = Abnahme in Prozenten des
 Ausgangswertes.

Statistische Auswertung

Vergleich der Mittelwerte unabhängiger Meßreihen (t-Test)
Wie auf Seite 65 beschrieben, verglichen wir auch hier die Mittelwerte der beiden Versuchsgruppen mit Hilfe des t-Testes.

Da die Harnsäureausscheidung der beiden Gruppen an sich schon recht unterschiedlich war, ergab sich rein rechnerisch an insgesamt 5 Tagen ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) (vgl. Tab. 27). So am neunten Tag, an dem zufällig eine geringe Abnahme bei Gruppe I und eine geringe Zunahme bei Gruppe II aufeinandertrafen und damit die Signifikanzschranke gerade überschritten wurde. Am 19. und 20. Versuchstag ist ein ähnliches Verhalten beider Gruppen zueinander vorhanden. Außerdem ist zu dieser Zeit bereits Versuchsperson Nr. 9, die relativ hohe Ausscheidungswerte hatte, ausgefallen. Dies ist auch mit ein Grund, daß am 23. und 24. Versuchstag sich noch einmal eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,05 ergibt. Dazu kommt noch der langsamere Wiederanstieg der Harnsäureausscheidung bei Gruppe II nach Absetzen der Medikamente. Im Endeffekt kommt diesen rein rechnerisch signifikanten Unterschieden keine Bedeutung zu, da schon am Anfang die Harnsäureausscheidung in beiden Gruppen sehr unterschiedlich war.

Prüfung der Paardifferenzen

Verglichen wurden die mittleren Harnsäureausscheidungen vom 11. und 21. Versuchstag, also dem letzten Tag vor Gabe der Synthesehemmer und dem letzten Tag unter deren Verabreichung. Die Berechnung wurde entsprechend der Beschreibung auf Seite 67 durchgeführt. In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Abnahme der renalen Ausscheidung, wobei die Signifikanz bei Gruppe II höher war (Tab. 28). Diese Ergebnisse stimmen mit denjenigen von DELBARRE 1968 [19/20] und 1970 [21] überein.

Vers. tag	HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG		OXYPURINAUSSCHIEDUNG	
	t-Werte	p-Werte	t-Werte	p-Werte
1.	0,7666	0,50 > p>0,40	0,6747	0,60 > p>0,50
2.	0,5065	0,70 > p>0,60	1,7748	0,20 > p>0,10
3.	0,8423	0,50 > p>0,40	0,4598	0,70 > p>0,60
4.	1,9929	0,10 > p>0,05	0,7158	0,50 > p>0,40
5.	2,7517	0,025 > p>0,02	0,2564	0,90 > p>0,80
6.	1,2274	0,30 > p>0,20	0,8931	0,40 > p>0,30
7.	2,2366	0,10 > p>0,05	0,5589	0,60 > p>0,40
8.	1,4083	0,20 > p>0,10	1,0721	0,40 > p>0,30
9.	2,3649	0,05 > p>0,025	0,7213	0,50 > p>0,40
10.	0,3773	0,80 > p>0,70	0,3655	0,80 > p>0,70
11.	0,8822	0,50 > p>0,40	0,3059	0,80 > p>0,70
12.	0,2637	0,80 > p>0,70	4,1155	0,005 > p>0,001
13.	0,7610	0,50 > p>0,40	7,5314	0,001 > p
14.	0,8607	0,50 > p>0,40	6,6838	0,001 > p
15.	1,1016	0,40 > p>0,30	6,5674	0,001 > p
16.	0,7089	0,50 > p>0,40	7,3262	0,001 > p
17.	0,5167	0,70 > p>0,60	5,9469	0,001 > p
18.	0,3781	0,80 > p>0,70	4,9389	0,005 > p>0,001
19.	2,9079	0,025 > p>0,02	6,2353	0,001 > p
20.	5,2690	0,005 > p>0,001	11,0184	0,001 > p
21.	1,7484	0,20 > p>0,10	7,5315	0,001 > p
22.	0,2361	0,10 > p>0,05	2,0658	0,10 > p>0,05
23.	4,7323	0,005 > p>0,001	0,9940	0,40 > p>0,30
24.	5,1764	0,005 > p>0,001	0,5247	0,70 > p>0,60
25.	2,0262	0,10 > p>0,05	0,5140	0,70 > p>0,60

S
Y
N
T
H
E
S
E
H
E
M
E
R

Tabelle 27: Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Meßreihen. Verglichen wurden die Werte der Harnsäure- und Oxypurinausscheidung

Gruppe	t-Werte	v	p-Werte
I	3,993	3	0,05 > p > 0,025
II	7,235	4	0,005 > p > 0,001

Tabelle 28: Prüfung der Paardifferenzen zwischen den Werten der renalen HS-Ausscheidung vom 11. und 21. Versuchstag
v = Zahl der Freiheitsgrade

3. Renale Xanthin- und Hypoxanthinausscheidung (= Oxypurinausscheidung)

Ohne Synthesehemmer

Die Oxypurinausscheidung zeigte keine erkennbare Abhängigkeit von der RNS-Belastung. So lagen die ausgeschiedenen Mengen mit 67,0 μ Mol/d bzw. 9,65 mg/d im unteren Bereich der von anderen Autoren angegebenen Werte (vgl. Tab. 29). Allerdings wurden nur die Ergebnisse von BOWERING 1969 [11] ebenfalls an Gesunden gewonnen. Auch sein Ausgangswert lag mit 14 mg/d relativ niedrig. Außerdem sind nicht die gleichen Ausgangsbedingungen bezüglich der Diät und der Bestimmungsmethoden vorhanden. Im Gegensatz zu uns fand KELLEY 1970 [47] bei zwei Patienten eine Abhängigkeit der Oxypurinausscheidung von der exogenen Purinzufuhr. Unter purinfreier Diät stellte sich eine Abnahme der renalen Ausscheidung von 29,9 mg/d auf 9,9 mg/d, also um 67 % ein.

Mit Synthesehemmern

Unter Verabreichung von 300 mg Allopurinol pro Tag wird bei Gruppe II bereits am zweiten Tag die maximale Ausscheidung von 291 mg/d entsprechend einer Zunahme um 3035 % erreicht. Dieser Wert stimmt gut mit den von anderen Autoren überein (vgl. Tab. 29).

Autor	A l l o p u r i n o l					T h i o p u r i n o l				
	n	Dosis(mg/d)	o. S.	m. S.	%	n	Dosis(mg/d)	o. S.	m. S.	%
Grahame 1973 31						1	400	13,1	13,6	3,8
Delbarre 1970 21	35	200	25,0	101,0	362	19	200	24,0	25,0	4,0
Kelley 1970 47	2	400	29,9	78,0	161					
Bowering 1969 11	2	100	14,5	439,5	2931					
Delbarre 1968 19	40	200	31,0	150,0	387	19	200	31,0	32,0	3,0
Delbarre 1968 20	19	200	27,8	115,0	300	10	200	33,0	25,0	-18
Delbarre 1967 15	106	261	25,7	131,0	410					
Delbarre 1965 14	8	200	24,0	63,0	150					
eig. Erg.	5	300	9,3	291,0	3035	5	300	10,0	12,6	26

Tabelle 29 Renale Oxypurinausscheidung in mg/24h vor und unter Verabreichung von Synthesehemmern.
Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren. n = Zahl der Patienten, o. S. = Werte ohne Synthesehemmer, m. S. = Werte mit Synthesehemmern, % = Zunahme in Prozenten des Ausgangswertes

Eine ähnlich starke Zunahme konnte HITCHINGS 1966 [40] beim Hund nachweisen. Auch hier findet sich ein dosisabhängiger Anstieg der Xanthin- und Hypoxanthinausscheidung.

Im Gegensatz zu Allopurinol verursacht Thiopurinol nur einen minimalen Anstieg der Oxypurinausscheidung um 26 %. DELBARRE findet 1968 [20] sogar eine geringe Abnahme bei Gichtkranken. In anderen Arbeiten desselben Autors wird jedoch auch von einer geringen Zunahme berichtet (vgl. Tab. 29).

Statistische Auswertung

Beim Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen finden wir vom ersten bis zum letzten Tag der zweiten Versuchsperiode einen hochsignifikanten Unterschied bei der renalen Oxypurinausscheidung (siehe Tab. 27).

Die Prüfung der Paardifferenzen der Werte vom 11. und 21. Versuchstag zeigt die hohe Signifikanz der Änderung bei der Oxypurinausscheidung unter Allopurinol, während unter Thiopurinol die Zunahme der Xanthinurie sich als nicht signifikant erweist. Zu den gleichen Ergebnissen kommt DELBARRE 1968 [19] und 1965 [14].

Gruppe	t-Werte	v	p-Werte
I	1,544	3	0,30 > p > 0,20
II	7,237	4	0,005 > p > 0,001

Tabelle 30: Prüfung der Paardifferenzen zwischen den Werten der Oxypurinausscheidung vom 11. und 21. Versuchstag

v = Zahl der Freiheitsgrade

Wie schon DELBARRE 1968 [19] zeigte, nimmt die Summe der Ausscheidung von Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure (=Gesamtpurine) unter Thiopurinol weit mehr ab (-30 %) als

unter Allopurinol (-13 %). Einen ähnlichen Wert fand DELBARRE schon 1967 [15] mit -12 % für Allopurinol. Auch BOWERING 1969 [11] berichtet über eine Abnahme der Ausscheidung der Gesamtoxypurine unter Allopurinol ohne genauere quantitative Angaben zu machen. Im Gegensatz hierzu findet KLIMMEK 1973 [49], unter gleicher Dosierung von Allopurinol erheblich stärkere Abnahmen (26,3 bzw. 30,3 %).

III. Diskussion der Wirkungsmechanismen

1. Vorbemerkung

Allopurinol und Thiopurinol sind Hemmer der Harnsäuresynthese und besitzen im Gegensatz zu den Uricosurica keinen renalen Angriffspunkt. Der Wirkungsmechanismus ist jedoch untereinander, wenn auch nicht prinzipiell, so jedoch bezüglich der Dominanz des einen oder anderen Wirkungsprinzips unterschiedlich.

Hier sei kurz der Purinstoffwechsel skizziert (vgl. Abb.12). Im ersten Schritt der Purinsynthese entsteht aus 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PRPP) und Glutamin 5-Phosphoribosyl-1-amin. Katalysiert wird diese Reaktion durch eine Amidotransferase. Dies ist die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion (FRAYHA 1971 [29]).

PRPP wird unter Mitwirkung der PRPP-Synthetase gebildet. Bei zwei Brüdern mit exzessiver Purinproduktion und Gicht konnten BECKER et al. 1973 [8], in Erythrozyten eine erhöhte Aktivität dieses Enzyms nachweisen. Es muß angenommen werden, daß die Reaktionsgeschwindigkeit vor allem durch die vorhandene PRPP-Konzentration bestimmt wird (vgl. unten). Aus 5-Phosphoribosyl-1-amin entsteht das erste Purinnukleotid, die Inosinsäure, aus der dann weiter Guanylsäure und Adenylsäure gebildet werden kann. Aus den Nukleotiden entstehen über die Nukleoside die Purinbasen Adenin und Guanin. Aus Inosinsäure entsteht Inosin und weiter Hypoxanthin, Xanthin und schließlich Harnsäure. Guanin kann direkt in

Xanthin umgewandelt werden, während Adenin über das entsprechende Nukleosid und Inosin zu Harnsäure abgebaut wird.

Die Nukleotide hemmen durch einen feed-back-Mechanismus die Amidotransferase und damit die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion der Purin- und somit auch der Harnsäuresynthese. Dieser Effekt ist nur auf Grund bestimmter Enzyme, der Purinphosphoribosyltransferasen, möglich. Das bedeutendste unter diesen, die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) ermöglicht unter Anwesenheit von PRPP die Bildung der entsprechenden Nukleotide aus Guanin und Hypoxanthin. ARNOLD 1973 [2] hat dieses Enzym aus menschlichen Erythrozyten isoliert. Es besitzt ein Molekulargewicht von 68 000 und besteht aus zwei Untereinheiten von gleichem Molekulargewicht (34 000). Elektrophoretisch fanden die Autoren drei verschiedene Varianten.

Die Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT) bildet aus Adenin das entsprechende Nukleotid. BASKIN et al. 1973 [7] wiesen eine erhöhte Aktivität dieses Enzyms beim Lesch-Nyhan-Syndrom nach, die eventuell als Kompensationsvorgang bei fehlender HGPRT angesehen werden kann. BALIS et al. 1973 [5] vermuten, daß es sich bei diesem Syndrom weniger um eine Minderproduktion der HGPRT handelt, als vielmehr um die Produktion eines andersartig strukturierten und damit extrem instabilen Enzyms.

Ein weiteres wichtiges Enzym ist die Xanthinoxidase, ein Flavoprotein. Dieses relativ unspezifische Ferment katalysiert die Reaktion von Hypoxanthin über Xanthin zu Harnsäure. Es wird angenommen, daß dieses Enzym auch bei der Eisenfreisetzung aus den Leberdepots eine Rolle spielt. Eine Aktivitätszunahme tritt bei Leberregeneration, bei Vitamin-E und Folsäuremangel auf; ebenso bei exogener Xanthinzufuhr (HITCHINGS 1966 [40], FRAYHA 1971 [29]).

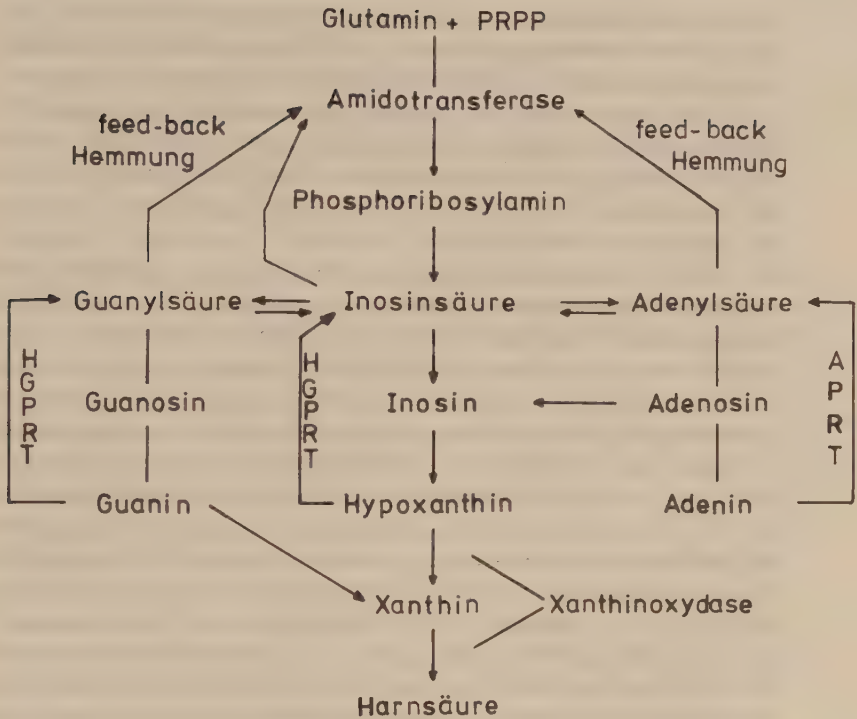


Abbildung 12: Schema des Purinstoffwechsels

2. Allopurinol

Unter Verabreichung von Allopurinol kommt es zu einer Abnahme der renalen Harnsäureausscheidung bei gleichzeitigem Anstieg der Xanthin- und Hypoxanthinausscheidung. ALBIN 1972 [1] beschreibt einen Fall von Burkitt-Lymphom, bei dem es unter Therapie mit Cytostatica und Allopurinol zur Xanthinnephropathie kam. BAND berichtet 1970 [6] von einem Patienten mit Lymphosarkom, bei dem es unter ent-

sprechender Therapie zur Xanthinsteinbildung kam. Bei Gichtkranken wurde diese Komplikation noch nicht beobachtet. Eine Ausnahme bildet jedoch das Lesch-Nyhan-Syndrom, bei dessen Behandlung mit Allopurinol die oben beschriebenen Komplikationen aufgetreten sind (WYNGAARDEN 1970 [70], DELBARRE 1971 [21]). Nach HITCHINGS 1966 [40] ist beim Tier die Gefahr der Xanthinsteinbildung umso größer, je kleiner es ist (Ratte, Maus).

Auf Grund dieser Beobachtungen ist die Hemmung der Xanthinoxidase als wichtigster Angriffspunkt von Allopurinol zu betrachten (WYNGAARDEN 1970 [70], FRAHYA 1971 [29], KELLEY 1970 [47], HITCHINGS 1966 [40], LESCH 1970 [51]). SERRE 1970 [62] und DELBARRE 1965 [14] wiesen die Xanthinoxidasehemmung in vitro nach. SORRENTINO 1970 [64], CARTIER 1973 [12] und DELBARRE 1965 [14] sprechen von einer kompetitiven Hemmung. MASSEY beschreibt 1970 [53] auf Grund von in vitro Versuchen mit Xanthinoxidase aus Milch den Mechanismus der Enzymhemmung. Danach reduziert Allopurinol wie auch andere an C-6 nicht substituierte Pyrazolo (3,4-d) Pyrimidine die Oxydations-Reduktionsgruppe der Xanthinoxidase. Hierbei entsteht Alloxanthin (4,6-Dihydroxypyrazolo (3,4-d)pyrimidin), das mit dem teilweise reduzierten Enzym einen Komplex bildet. Dies geschieht wahrscheinlich über das enzymgebundene Molybdän. MASSEY ist der Ansicht, daß Alloxanthin der eigentliche Enzymhemmer ist. Dies ist aber nur möglich, wenn das Enzym in reduzierter Form vorliegt. Die Reduktion wird entweder durch die Zugabe von Allopurinol oder auch von Xanthin, dem natürlichen Substrat der Xanthinoxidase, erreicht. HITCHINGS erkannte schon 1966 [40] die Bedeutung von Alloxanthin als Enzymhemmer.

Die Xanthinoxidaseaktivität ist zum Teil durch Xanthin induzierbar. Die Befürchtung, der gleiche Effekt könne sich unter Allopurinoltherapie einstellen, blieb jedoch unbestätigt (HITCHINGS 1966 [40]).

Die Oxydation von Allopurinol führt auch zur Bildung von Oxypurinol (AUSCHER 1973 [4]), einem etwas schwächeren Xanthinoxydasehemmer (CARTIER 1973 [12], DELBARRE 1970 [21]). Auch KELLEY 1970 [47] findet unter Allopurinol einen signifikanten Anstieg der renalen Oxypurinolausscheidung und WATTS 1971 [68] eine meßbare Oxypurinablagerung im Muskelgewebe von Gichtpatienten. Die früher geäußerte Vermutung, Oxypurinol sei die eigentlich wirksame Substanz, hat sich jedoch nicht bewahrheitet (DELBARRE 1970 [21]). Wie wir mit anderen Autoren zeigen konnten (DELBARRE 1967 [15] und 1968 [19], BOWERING 1969 [11]) nimmt unter Allopurinolverabreichung auch die Ausscheidung der Gesamtooxypurine ab. DELBARRE vermutete 1967 [15], daß dieses Defizit durch eine leichtere intestinale Elimination von Xanthin erklärt werden könnte. Weitere Untersuchungen zeigten jedoch, daß es unter Allopurinol auch zu einer Hemmung der de-novo-Purinsynthese kommt.

Allopurinol wird unter Mitwirkung von HGPRT bei Anwesenheit von PRPP in Allopurinolribonukleotid umgewandelt (AUSCHER 1973 [3], CARTIER 1973 [12], DELBARRE 1970 [21]). Dieses Nukleotid führt nun, wie Guanyl-, Adenyl- und Inosinsäure auch, zu einer allosterischen Hemmung der PRPP-Amidotransferase (CARTIER 1973 [12]). ELION 1974 [25] wies in Geweben von mit Allopurinol behandelten Ratten das entsprechende Nukleotid nach. Auf Grund der geringen Konzentration gelangt dieser Autor wie auch CARTIER 1973 [12], zu der Ansicht, daß noch ein anderer, bedeutenderer Mechanismus hier eine Rolle spielt. Diese geringe Konzentration ist durch die geringe Affinität der HGPRT zu den Pyrazolopyrimidinen zu erklären. Die Michaeliskonstante, die bei den natürlichen Purinen unter 5×10^{-6} Mol liegt, erreicht bei den Pyrazolopyrimidinen (Allo- und Thiopurinol) 5×10^{-4} Mol. Wie CARTIER 1973 [12] zeigt, ist die Geschwindigkeit der Umwandlung in das Nukleotid abhängig von der Allopurinol- und PRPP-Konzentration. PRPP liegt

jedoch in sehr geringen Konzentrationen vor. Es kommt damit zu einem Verbrauch und PRPP wird der geschwindigkeitsbestimmenden ersten Reaktion der de-novo-Purinsynthese, die zur Bildung von Phosphoribosylamin führt, entzogen. AUSCHER 1973 [3] wies diesen Verbrauch in in-vitro-Versuchen nach. Die Geschwindigkeit der Nukleotidbildung war dabei von der HGPRT-Aktivität abhängig. Diese korrelierte aber nur schlecht mit der Wirkung auf die de-novo-Purinsynthese.

HITCHINGS berichtet 1966 [40] von Versuchen, bei denen unter gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und C^{14} -markiertem Xanthin und Hypoxanthin ein großer Teil der Aktivität in Guanyl- und Adenylsäure wieder gefunden wurde. Es kommt also zu einer vermehrten Umwandlung dieser Oxyपुरine unter Mitwirkung von HGPRT in die natürlichen Nukleotide, die dann ihrerseits wieder die Amidotransferase hemmen. Der einzige Mechanismus der feed-back-Hemmung kann dies jedoch nicht sein, da KELLEY und WYNGAARDEN 1970 [48] auch bei fehlender Xanthinoxidase eine Hemmung der Purin-de-novo-Synthese finden.

Bei der feed-back-Hemmung der Purin-de-novo-Synthese spielt somit die HGPRT eine zentrale Rolle. Beim Lesch-Nyhan-Syndrom, einem angeborenen Mangel an HGPRT mit extremer Hyperurikämie, Gicht, Selbstverstümmelung und geistiger Retardierung (KASTNER 1969 [46]), kann sich die Allopurinolwirkung nur auf die Xanthinoxidasehemmung erstrecken, denn die Adeninphosphoribosyltransferase hat keine entsprechende Wirkung (CARTIER 1973 [12]). Es kommt daher zu einem starken Anstieg der Xanthin- und Hypoxanthinausscheidung (DELBARRE 1968 [19]).

3. Thiopurinol

Das auffallendste Ergebnis bezüglich der Werte der renalen Ausscheidung der Gesamtoxyपुरine ist die Abnahme der Harnsäureausscheidung bei nur minimalem Anstieg der Xanthin-

und Hypoxanthinausscheidung. Deshalb muß die Hauptwirkung vor der Bildung dieser Oxypurine liegen. Auch auf Grund der Unwirksamkeit von Thiopurinol bei Patienten mit HGPRT-Mangel nimmt DELBARRE 1968 [20] und 1970 [21] eine feed-back-Hemmung mit einem ähnlichen Mechanismus wie bei Allopurinol an. Nach DELBARRE 1968 [19] ist das eigentlich wirksame Agens das Thiopurinolnukleotid, das die Amidotransferase allosterisch hemmt. CARTIER 1973 [12] vertritt nach in-vitro-Versuchen mit Erythrozyten die Auffassung, daß die Thiopurinolkonzentration zu niedrig ist, um die Wirkung zu erklären. Statt dessen muß diese auf den PRPP-Verbrauch zurückgeführt werden, wodurch, wie bei Allopurinol auch, der erste geschwindigkeitsbestimmende Schritt der endogenen Purinsynthese gehemmt wird. PRPP liegt in den Erythrozyten im Gegensatz zu Glutamin nur in sehr geringer Konzentration vor ($3-6 \times 10^{-6}$ Mol/Ery nach CARTIER 1973 [12]), so daß es bei einem zusätzlichem Verbrauch zu einer verminderten Phosphoribosylaminbildung kommt. Auch AUSCHER et al. wiesen 1973 [3] bei in-vitro-Versuchen die Bildung des Thiopurinolnukleotids unter Mitwirkung von HGPRT bei gleichzeitiger Abnahme der PRPP-Konzentration nach.

DEAN 1974 [13] konnte weder in vivo noch in vitro das Phosphoribosylderivat von Thiopurinol nachweisen und hält deshalb den Mechanismus der Hemmung der Purinsynthese wie auch GRAHAME 1973 [31] für ungeklärt.

Auch Thiopurinol hemmt zumindest in vitro die Xanthinoxidase. Dazu ist jedoch mit $3,72 \times 10^{-6}$ Mol eine bedeutend größere Konzentration nötig als von Allopurinol ($2,91 \times 10^{-6}$ Mol), um eine 50 %ige Hemmung zu erreichen. Die Zahlenangaben entstammen der Arbeit von DELBARRE 1968 [19]. CARTIER kommt 1973 [12] zu ähnlichen Ergebnissen. Die Hemmkonstante K_i liegt für Thiopurinol mit $2,8 \times 10^{-6}$ Mol zwischen der von Allopurinol ($1,0 \times 10^{-6}$ Mol) und Oxypurinol ($7,0 \times 10^{-6}$ Mol). Der Unterschied der Hemmkonstan-

ten ist jedoch nicht ausreichend, um die Ergebnisse der in-vivo-Versuche zu erklären.

Nach AUSCHER und PASQUIER 1973 [4] entsteht aus Thiopurinol sowohl bei xanthinurischen wie auch bei nicht xanthinurischen Patienten Oxythiopurinol. Sie nehmen deshalb im Gegensatz zu anderen Autoren an, daß für dessen Entstehung nicht die Xanthinoxidase verantwortlich ist.

1973 findet GRAHAME [31] im Tierversuch (Schwein) elektrophoretisch Oxypurinol. Dieses tritt jedoch in so geringen Mengen auf, daß es kaum für die Wirkung von Thiopurinol verantwortlich sein kann. Auf Grund der sich zum Teil widersprechenden Ergebnisse muß der Wirkungsmechanismus als ungeklärt angesehen werden.

4. Vergleich von Allo- und Thiopurinol

Thiopurinol besitzt eine etwas schwächere Wirkung auf renale Harnsäureausscheidung und Harnsäureserumspiegel. Beim Schwein beobachtete GRAHAME 1973 [31] eine geringere enterale Resorption von in Position 6 mit C^{14} markiertem Thiopurinol. Inwieweit diese Beobachtung zur Erklärung der Wirkungsdifferenz beim Menschen dienen kann ist ungeklärt. Die Gefahr einer Xanthinnephropathie besteht bei Thiopurinol im Gegensatz zu Allopurinol (ALBIN 1972 [1], WYNGAARDEN 1970 [70]) nicht. Auch die von WATTS 1971 [68] beschriebene Xanthin-, Hypoxanthin- und Oxypurinolablagerung unter Allopurinol im Muskelgewebe ist bei Thiopurinol zumindest im Tierversuch nicht nachgewiesen worden (GRAHAME 1973 [31]). Thiopurinol ist im Tierversuch (Mäuse und Ratten) nur halb so toxisch wie Allopurinol (DELBARRE 1970 [21]). Erwähnt sei auch, daß es unter Thiopurinol zu keiner Zunahme der renalen Orotsäureausscheidung kommt (SCHMID [60]) wie sie bei Allopurinol beschrieben wurde (FOX et al. 1970 [27], FRAYHA 1971 [29], KELLEY 1970 [47]).

IV. Kreatininkonzentration im Serum

Wir konnten keinen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen RNS-Belastung und Serumkreatininspiegel erkennen, wie auch JAKOB 1972 [42]. Auch Thio- und Allopurinol zeigten keine Wirkung auf die Kreatininkonzentration (vgl. GÜNTHER 1971 [39]). Wir haben deshalb auf eine kritische Erörterung dieser Werte verzichtet.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Zwei Gruppen von je fünf Versuchspersonen wurden für die Dauer von 25 Tagen mit einer purinarmen, modifizierten Formeldiät ernährt.
2. Eine tägliche orale Gabe von 4 Gramm RNS führte zu einer Zunahme der Serumharnsäurekonzentration um 91,6% (Gruppe I) bzw. 64,0% (Gruppe II) des Ausgangswertes, wobei die erreichten Absolutbeträge fast gleich waren.
3. Unter RNS-Belastung kommt es zu einem raschen Anstieg der renalen Harnsäureausscheidung um 74,7% (Gruppe I) bzw. 77,7% (Gruppe II) des Ausgangswertes.
4. Die Zufuhr von RNS führt zu keinem signifikanten Anstieg der renalen Oxypurinausscheidung.
5. Unter zusätzlicher Verabreichung von 300 mg Thiopurinol (Gruppe I) bzw. Allopurinol (Gruppe II) pro Tag kommt es in beiden Gruppen zu einer etwa gleich starken Abnahme der Serumharnsäurespiegel um 29 bzw. 30,2%.
6. Die Abnahme der renalen Harnsäureausscheidung war unter Thiopurinol mit 49% des Ausgangswertes etwas größer als unter Allopurinol (40%).
7. Thiopurinol führt zu keiner signifikanten Zunahme der renalen Oxypurinausscheidung. Unter Allopurinol ist der Anstieg der Xanthinurie mit 3034,9% des Ausgangswertes hochsignifikant.
8. Die renale Ausscheidung der Gesamtooxypurine (=Harnsäure+ Xanthin + Hypoxanthin) nimmt unter Thiopurinol erheblich stärker ab als unter Allopurinol.
9. Thio- und Allopurinol beeinflussen die Kreatininkonzentration im Serum nicht.
10. Die gefundenen Ergebnisse lassen annehmen, daß Allopurinol vor allem durch Hemmung der Xanthinoxidase wirkt.

Thiopurinol beeinflusst den Purinstoffwechsel vor der Entstehung von Xanthin- und Hypoxanthin. Es ist im Gegensatz zu Allopurinol ein echter Hemmer der Purinsynthese.

11. Die Oxypurinbestimmung nach KLINENBERG et al. 1967 [50] läßt sich für Messungen im Urin verwenden.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ABLIN, A., B.G. STEPHENS, T.HIRATA, K. WILSON und H.E. WILLIAMS: Nephropathy, Xanthinuria and Orotic Aciduria complicating Burkitt's lymphoma treated with chemotherapy and Allopurinol Metabolism 21/8,771-778 (1972).
2. ARNOLD, W.J. und W.N. KELLEY: Human hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase: purification and properties. Israel J. Med. Sci. 9/8 1082 (1973).
3. AUSCHER, G., N. MERCIER, C. PASQUIER und F. DELBARRE: Allopurinol and Thiopurinol: effect on oxypurine excretion and on rate of in vitro synthesis of ribonucleotides. Israel J. Med. Sci. 9/8, 1082 (1973).
4. AUSCHER, C., C. PASQUIER, N. MERCIER und F. DELBARRE: Oxidation of pyrazolo (3,4-d) pyrimidine in a xanthinuric man. Israel J. Med. Sci. 9/8, 1082 (1973).
5. BALIS, M.E., L.C. YIP, T. YU, A. GUTMAN, R. COX and J. DANCIS: Unstable HGPRT in subjects with abnormal urinary oxipurine excretion. Israel J. Med. Sci. 9/8, 1083 (1973).
6. BAND, P.R.: Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with Allopurinol. New Eng. J. Med. 283, 345 (1970).
7. BASHKIN, P., O. SPERLING, R. SCHMIDT und A. SZEINBERG: Erythrocyte adenine phosphoribosyltransferase in the Lesch-Nyhan syndrome. Israel J. Med. Sci. 9/8, 1083 (1973).
8. BECKER, M.A., L.J. MEYER und J.E. SEEGMILLER: Purine overproduction and gout due to increased phosphoribosylpyrophosphate synthetase activity. Israel J. Med. Sci. 9/8, 1083 (1973).

9. BERGMANN, F., S. DIKSTEIN und M. CHAIMOVITZ: Notes on the quantitative determination of xanthines and uric acids in plasma. J. Biol. Chem. 230, 193 (1958).
10. BOOTHBY, M.W., J. BERKSON und H.I. DUNN: Studies on the energy of metabolism of normal individuals: a standard for basal metabolism, with a nomogram for clinical application. Amer.J.Physiol. 116, 468-484 (1936).
11. BOWERING, J. und S. MARGEN: Suppression of uric acid formation from dietary nucleic acid with Allopurinol. Amer.J.Clin. Nutr. 22/11, 1426-1428 (1969).
12. CARTIER, P.H. and M. HAMET: Mechanism of antiuric action of 4-oxy- and 4-thio-pyrazolopyrimidines. Biochem. Pharmacol. 22, 3061-3075 (1973).
13. DEAN, B.M., D. PERRETT, H.A. SIMMONDS und R. GRAHAME: Thiopurinol: Enzymhemmung und Proteinbindung. Vgl. Untersuchung Allo-, Oxy- und 6-Mercaptopurinol. Br.J.clin. Pharmac. 1, 119-127 (1974).
14. DELBARRE, F., C. AUSCHER, C. LABROUSSE und A. de GERY: Le traitement la dyspurinie goutteuse par les paramétabolites et, notamment par un inhibiteur de la xanthine-oxydase. Presse médicale Paris 73, 1275-1279 (1965).
15. DELBARRE, F., C. AUSCHER, B. AMOR und A. de GERY: Traitement de la goutte par l'allopurinol. Sem. Hôp. Paris 10, 634-643 (1967).
16. DELBARRE, F., G. LAGRUE, J.C. FRUGIER und M. AIGNAN: Le traitement par l'allopurinol, de la goutte avec insuffisance rénale. Sem. Hôp. Paris 10, 644-651 (1967).
17. DELBARRE, F., J. FOGLIERINI, F. LARRIEU und J.C.FRUGIER: Effets de l'allopurinol chez le gouteux avec lithiase urinaire urique ou hyperuraturie. Sem.Hôp. Paris 10, 652-658 (1967).

18. DELBARRE, F., C. AUSCHER, H. BROUILHET und A. de GERY:
Action de l'éthanol dans la goutte et sur le métabolisme
de l'acide urique. Sem. Hôp.Paris 10, 659-664 (1967).
19. DELBARRE, F., und C. AUSCHER ET AL.: Effet de rétroaction
de certaines pyrazolopyrimidines sur le métabolisme de
l'acide urique. C.R.Acad. Sc. Paris 267, 2231-2234 (1968).
20. DELBARRE, F., C. AUSCHER, A. de GERY, H. BROUILHET und
J.L. OLIVIER: Le traitement de la dyspurinie goutteuse
par la mercapto-pyrazolopyrimidine (MPP: Thiopurinol)
Presse Med. 76/ 49, 2329 (1968).
21. DELBARRE, F.: Letraitement de la goutte par les inhibiteur
de la synthèse urique. Aquis med.récent. 145, 66 (1970).
22. DU BOIS, D. und E.F. DU BOIS: Nomogramm zur Bestimmung
der Körperoberfläche. Arch.intern.Med. 17, 863 (1916).
23. EHRHART, S.: Verhalten der Harnsäureausscheidung bei do-
sierter, oraler Belastung mit den Purinmononucleotiden
Adenosin-5-mono-phosphat und Guanosin-5-mono-phosphat
unter den Bedingungen einer purinfreien Formeldiät.
Dissertation München (1973).
24. ELION, G.B., S.W. CALLAHAN, G.H. HITCHINGS, R.W. RUNDLES
und J. LASZLO: Experimental, clinical and metabolic stu-
dies of Thiopurines. Canc.chem.Rep. 16, 197 (1962).
25. ELION, G.B. und J.D. NELSON: Ribonucleotides of allo-
purinol and oxypurinol in rat tissues and their signifi-
cance in purine metabolism. Purine metabolism in man 41 B.
Herausgeber: Sperling, O., A. de Vries and J. Wyngaarden
New York 1974
26. FOLIN und WU aus HAWK and SUMMERSON: Practical physio-
logical chemistry. Blakistoh Co., 12th edition 506,(1949).
27. FOX, R.M. D. ROYSE-SMITH und W.J. O'SULLIVAN: Orotidin-
uria induced by allopurinol. Science 168, 861-862 (1970).

28. FRANKE, H.: Manuskript und Vortrag, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
29. FRAYHA, R.A.: Allopurinol. Leb.Med.J. 24/5, 463-471 (1971).
30. GEIGY, I.R.Ag.: Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen Basel/Schweiz (1969).
31. GRAHAME, R., H.A. SIMMONDS, A. CADENHEAD and B.M. DEAN: Metabolic studies of thiopurinol of man and the pig. Adv. exp. Med. Biol. 41 B 597 (1973).
32. GREENE, M.J., Y.W. FUJIMOTO and J.E. SEEGMILLER: Urinary xanthine stones - a rare complication of allopurinol therapy. New.Eng.J.Med. 280 426 (1969).
33. GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER: Verhalten der Harnsäurespiegel im Plasma unter dosierter Zufuhr von Nucleinsäuren. Verh. dtsh. Ges. Inn.Med. 76, 849 (1970).
34. GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER: Über die dosisabhängige Wirkung oral verabreichter DNA und RNA auf Harnsäurespiegel und Harnsäureausscheidung des Gesunden und des Hyperurikämikers. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 351, 1297 (1970).
35. GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER: Harnsäureplasmaspiegel und renale Harnsäureausscheidung bei Belastung mit Algen, einer purinreichen Eiweißquelle. Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 77, 173 (1971).
36. GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER: Einfluß verschiedener Nahrungspurine auf den Harnsäurestoffwechsel. Vortrag auf dem IX. Internationalen Ernährungskongress, Mexico 1972.
37. GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER: Normalwerte der Plasmaharnsäure in Süddeutschland. Z. klin.Chem.klin.Biochem. 11, 346 (1973).
38. GRÖBNER, W., M. BERLIN und N. ZÖLLNER: Der unterschiedliche Einfluß von Allopurinol auf die exogene und endogene Uratquote. Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 76, 847-849 (1970).

39. GÜNTHER, R. und E. KNAPP: Der Einfluß von Allopurinol auf Harnsäure, Kreatinin, Nüchternblutzucker und Plasmalipide bei Gichtkranken. Wiener klin. Wschr. 82/5, 78-82 (1971).
40. HITCHINGS, G.H.: Effects of allopurinol in relation to purine biosynthesis. Ann. Rheum. Dis. 25, 601 (1966).
41. HOLLÄNDER, E. und P. SCHWARCZMANN: Hemmung der endogenen Harnsäuresynthese mit Allopurinol bei Gicht und Uratdiathese. Münchner Med. Wschr. 111, 1623-1626 (1969).
42. JAKOB, L.: Verhalten der Harnsäureplasmaspiegel und der Harnsäureausscheidung des Gesunden bei dosierter Zufuhr von Purinen in Form von Ribonukleinsäure unter den Bedingungen einer Standarddiät. Dissertation München (1972).
43. JORGENSEN, S. and H.E. POULSEN: Enzymatic determination of hypoxanthine and xanthine in human plasma and urine. Acta Pharmacol. Toxicol. 11, 223 (1955).
44. JUGL, H.: Das Verhalten der renalen Harnsäureausscheidung bei dosierter Belastung mit Algen unter den Bedingungen einer Formeldiät. Dissertation, München (1972).
45. KALCKAR, H.M.: Differential spectrophotometry of purine compounds by means of specific enzymes. I. Determination of hydrooxypurine compounds. J. biol. chem. 167, 429 (1947).
46. KASTNER, C.: Hyperurikaemie, Gicht und cerebrale Schädigung beim Kind (Lesch-Nyhan-Syndrom). Z. Kinderheilk. 107, 1-14 (1969).
47. KELLEY, W.N. and J.B. WYNGAARDEN: Effect of dietary purine restriction, allopurinol and oxypurinol on urinary excretion of ultraviolet-absorbing compounds. Clin. Chem. 16/8, 707-713 (1970).
48. KELLEY, W.N. and J.B. WYNGAARDEN: Effects of allopurinol and oxypurinol on purine synthesis in cultured human cells. J. Clin. Invest. 49, 602 (1970).

49. KLIMMEK, R.: Wirkung von Allopurinol auf die renale Orotsäure und Oxypurinausscheidung beim Menschen unter konstanter peroraler Zufuhr von Ribonucleinsäure. Dissertation, München (1973).
50. KLINENBERG, J.R., S. GOLDFINGER, K.H. BRADLEY and J.E. SEEGMILLER: An enzymatic spectrophotometric method for the determination of xanthine and hypoxanthine. Clin. Chem. 13, 834-846 (1967).
51. LESCH, M.: The purine revolution. New. Eng. J. Med. 283/22, 1221-1222 (1970).
52. LIDDLE, L., J.E. SEEGMILLER and L. LASTER: The enzymatic spectrophotometric method for determination of uric acid. J. Lab. clin. Med. 54, 903 (1959).
53. MASSEY, V., H. KOMAI and G. PALMER: On the mechanism of inactivation of xanthine oxydase by allopurinol and other pyrazolo(3,4-d)pyrimidines. J. biol. Chem 245, 2837-2844 (1970).
54. NUGENT, C.A.: Renal urate excretion in gout studied by feeding ribonucleic acid. Arthritis rheumat. 8/5, 671 (1965).
55. ORTNER, T.: Verhalten der Harnsäureplasmaspiegel bei dosierter, oraler Zufuhr der Purinmononucleotide Adenosin-5-monophosphat und Guanosin-5-monophosphat unter den Bedingungen einer purinfreien Formeldiät. Dissertation, München (1973).
56. PETERSEN, B., J. YORNI and S. JORGENSEN: Separate enzymatic determination of hypoxanthine and xanthine in human urine. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 17, 454 (1965).
57. PRAETORIUS, E. and H. POULSEN: Enzymatic determination of uric acid with detailed directions. Scand. J. clin. laborat. Invest. 5, 273 (1953).

58. RODNAN, G.P., J.A. ROBIN and S.F. TOLCHIN: Efficacy of single daily dose allopurinol in gouty hyperuricemia. Adv. Exp. Med. Biol. 41 B, 571-575 (1974).
59. SANDBERG, A.A., G.E. CARTWRIGHT and M.M. WINTROBE: Studies on leukemia. I. Uric acid excretion Blood 11, 154. (1956).
60. SCHMID, A.: Dissertation, München, im Druck
61. SEEGMILLER, I.E., A.I. GRAYZEL, L. LASTER and L. LIDDLE: Uric acid production in **gout**. J. clin. Invest. 40, 1304 (1961).
62. SERRE, H., L. SIMON et J. CLAUSTRE: Les urico-frénateurs dans le traitement de la goutte. Sem. Hôp. Paris 46/50, 3295-3301 (1970).
63. SMYTH, C.J.: Hereditary factors in gout. Metabolism 6, 218 (1957).
64. SORRENTINO, F.: Experimental study on certain methods of decreasing the urinary excretion of uric acid. Urol. int. 25, 444-456 (1970).
65. STEVENS, D.L., L.T. SKEEGS, A.L. CHASSON, H.L. GRADY und M.A. STANLEY: Automatische Kreatininbestimmung. J. clin. path. 35, 83 (1961).
66. WASLIEN, C.J., D.H. CALLOWAY and S. MARGEN: Uric acid production of man fed graded amounts of egg protein and yeast nucleic acid. Am. J. clin. nutrition 21/9, 892 (1968).
67. WASLIEN, C.J., D.H. CALLOWAY, D.H. MARGEN and F. COSTA: Uric acid levels in man fed algae and yeast as protein sources. J. food science, 35, 294 (1970).
68. WATTS, R.W.E., W. SNEDDEN and R.A. PARKER: A quantitative study of skeletal-muscle purines and pyrazolo(3,4-d) pyrimidines in gout patients treated with allopurinol. Clin. Sci. 41, 153-158 (1971).

69. WILLIAMS, J.N.Jr.: A micromethod for the determination of xanthine and guanine in urine. J. Biol. Chem. 184, 627 (1950).
70. WYNGAARDEN, J.B.: Allopurinol and xanthine nephropathy. New Eng. J. Med. 283/7, 371 (1970).
71. ZÖLLNER, N.: Moderne Gichtprobleme: Äthiologie, Pathogenese, Klinik. Ergebnisse der inn. Med. und Kinderheilkunde, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 14. Band, 321 (1960).
72. ZÖLLNER, N.: Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harnsäurebestimmung. Normalwerte in der deutschen Bevölkerung. Z. klin. Chem. 1/6, 178-182 (1963).
73. ZÖLLNER, N., A. GRIEBSCH und W. GRÖBNER: Einfluß verschiedener Purine auf den Harnsäurestoffwechsel. Ernährungsschau 3, 79-82 (1972).
74. ZÖLLNER, N. und A. GRIEBSCH et al.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Uricosuricum Benzbromaronum. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 76 (1970).
75. ZÖLLNER, N. und A. GRIEBSCH: Influence of various dietary purines on uric acid production. Urinary Calculi. Int.Symp. Renal Stone Res., Madrid 1972, pp. 84-88 (Karger, Basel 1973).

Herrn Professor Dr. N. Zöllner danke ich
für die Überlassung des Themas und die Möglich-
keit an seiner Klinik zu arbeiten.

Herrn Dr. A. Griebisch danke ich für manchen
wertvollen Hinweis.

Lebenslauf

Am 11. Juni 1950 wurde ich als zweiter Sohn des Ehepaares Jakob und Eleonore Permanetter in München geboren.

Nach vierjähriger Grundschulzeit an der Volksschule Schaeftlarn besuchte ich das neusprachliche Gymnasium Icking, wo ich im Juli 1969 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München Medizin zu studieren. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im April 1972 und das medizinische Staatsexamen im Juni 1975 ab.

Ab August 1975 war ich jeweils vier Monate an der II. Med. Klinik der Universität München, der Kinderabteilung des städt. Krankenhauses München-Harlaching und der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Tutzing als Medizinalassistent tätig.

Nachdem ich im August 1976 die Approbation als Arzt erhielt, bin ich seit September 1976 an der Klinik für orthopädische und wiederherstellende Chirurgie der Universität Montpellier/Frankreich als Assistent tätig.

